

Tesis Doctoral

IMPULSIVIDAD Y OBSESIVIDAD EN EL
TRASTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO. CAMBIOS
EN LOS PATRONES DE RESPUESTA HORMONAL
TRAS ESTIMULACION SEROTONINERGICA Y DE
FLUJO SANGUINEO CEREBRAL EN RELACION
CON DIVERSAS VARIABLES CLINICAS.



BENEDICTO CRESPO FACORRO
MADRID, 1997

INDICE



1. ABREVIATURAS	6
2. INTRODUCCION	11
3. OBJETIVOS	17
4. ETIOPATOGENIA	20
- <i>FUNCION SEROTONINERGICA Y TRASTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO</i>	21
- <i>TECNICAS DE NEUROIMAGEN EN EL TRASTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO</i>	48
- <i>Tecnicas estructurales</i>	50
- <i>Tecnicas funcionales</i>	56
5. HIPOTESIS	72
6. MATERIAL Y METODOS	75
- <i>PROTOCOLO DEL ESTUDIO</i>	79
- <i>TOMOGRAFIA POR EMISION DE FOTON UNICO (SPECT)</i>	84
- <i>TEST DE CLOMIPRAMINA</i>	96
- <i>ANALISIS ESTADISTICO</i>	101
7. RESULTADOS	104
- <i>ESTADISTICA DESCRIPTIVA</i>	107
- <i>COMPARACION DE LOS DATOS SOCIODEMOGRAFICOS</i>	111
- <i>COMPARACION ENTRE LOS SUBGRUPOS CLINICOS</i>	118
- <i>COMPARACION ENTRE LOS PACIENTES CON Y SIN DEPRESION</i>	126
- <i>COMPARACION ENTRE LOS PACIENTES CON Y SIN TICS</i>	133
- <i>COMPARACION ENTRE LOS PACIENTES CON CORTA Y LARGA EVOLUCION CLINICA</i>	141
- <i>COMPARACION ENTRE LOS PACIENTES CON Y SIN HISTORIA PERSONAL DE TRATAMIENTOS FARMACOLOGICOS PREVIOS</i>	149
- <i>COMPARACION CONJUNTA DE LAS VARIABLES TIEMPO DE EVOLUCION E HISTORIA DE TRATAMIENTOS FARMACOLOGICOS PREVIOS</i>	157
- <i>CORRELACIONES</i>	162
8. ANEXO DE GRAFICOS	170

9. DISCUSION	187
10. VERIFICACION DE HIPOTESIS	221
11. CONCLUSIONES	224
12. BIBLIOGRAFIA	229

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

- **ACTH** : Hormona adrenocorticotropa.
- **ADI** : Area de interés.
- **CAD** : Núcleo caudado derecho .
- **CAI** : Núcleo caudado izquierdo.
- **CMI** : Clomipramina.
- **Cor** : Cortisol.
- **CPFA** : Corteza prefrontal anterolateral.
- **CPFAL** : Corteza prefrontal anterolateral izquierda.
- **CIE-10** : Clasificación Internacional de las Enfermedades Mentales.
- **CI** : Cíngulo anterior.
- **DMCMI** : Desmetilclomipramina.
- **DSM-III-r** : Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders.
- **18-FDG** : 18 Fluor deoxiglucosa.
- **FRD** : Corteza frontal derecha.
- **FRI** : Corteza frontal izquierda.
- **GABA** : Acido gamma-Aminobutírico.
- **GBD** : Ganglios de la base derechos.
- **GBI** : Ganglios de la base izquierdos.
- **HARS** : Escala de valoración de ansiedad de Hamilton.
- **HCD** : Hipocampo derecho.
- **HCI** : Hipocampo izquierdo.
- **HDRS** : Escala de valoración de depresión de Hamilton (17 ítems).
- **HMPAO** : Hexametil-propileno-amina-oxima.
- **5-HT** : 5 Hidroxitriptamina (Serotonina).
- **5-HIAA** : Acido 5 Hidroxi-indol-acético.
- **IRS** : Inhibidor de la recaptación de la serotonina.
- **ISRS** : Inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina.

- **IRMA** : Análisis inmunorradiométrico.
- **IMAO** : Inhibidor de la monoamina oxidasa.
- **LCR** : Líquido cefalorraquídeo.
- **MADRS** : Escala de valoración de la depresión de Montgomery-Asberg.
- **mCPP** : m Cloro-fenil-piperacina.
- **NE** : Norepinefrina.
- **NIMH** : National Institute of Mental Health.
- **OBD** : Corteza orbitofrontal derecha.
- **OBI** : Corteza orbitofrontal izquierda.
- **PAD** : Corteza parietal derecha.
- **PAI** : Corteza parietal izquierda.
- **PET** : Tomografía por emisión de positrones.
- **Prl** : Prolactina.
- **PRF** : Corteza prefrontal.
- **RIA** : Radioinmunoanálisis.
- **RM** : Resonancia magnética.
- **RMf** : Resonancia magnética funcional.
- **SCID** : Structured Clinical Interview for DSM-III-r Disorders.
- **SNC** : Sistema Nervioso Central.
- **SPECT** : Tomografía por emisión de fotón único.
- **TAC** : Tomografía axial computerizada.
- **Tc99m** : Tecnecio 99-metaestable.
- **TED** : Corteza temporal derecha.
- **TEI** : Corteza temporal izquierda.
- **TLD** : Tálamo derecho.
- **TLI** : Tálamo izquierdo.
- **TOC** : Trastorno Obsesivo-Compulsivo.
- **TSH** : Hormona estimulante del tiroides.

- **v.i.** : Vía intravenosa.
- **v.o.** : Vía oral.
- **Y-BOCS** : Escala de obsesiones y compulsiones de Yale-Brown.

INTRODUCCION

2.- INTRODUCCION

Los rasgos clínicos del Trastorno Obsesivo-Compulsivo (T.O.C.) son las obsesiones, representaciones, pensamientos, impulsos o imágenes intrusivas, recurrentes y persistentes que resultan desagradables, y las compulsiones, comportamientos estereotipados recurrentes que tienen como objetivo disminuir la ansiedad producida por la presencia de las obsesiones. Los pacientes reconocen que las obsesiones emanan de sí mismos, las consideran absurdas y habitualmente tratan de resistirse a ellas.

Freud las definió como manifestaciones de impulsos sexuales y violentos reprimidos con una regresión a una etapa de desarrollo sádico-anal, mientras que los rituales fueron relacionados como comportamientos aprendidos que sirven para reducir la ansiedad.

Aunque en un principio el trastorno obsesivo-compulsivo históricamente ha sido considerado como un trastorno "neurótico" con un origen psicógeno, las evidencias acumuladas sugieren su asociación con alteraciones en regiones cerebrales específicas.

En los últimos años, los datos procedentes de diferentes fuentes de investigación han hecho posible considerar al fenómeno obsesivo-compulsivo en términos de alteraciones anatómicas y químicas del cerebro. En un principio, los datos para la localización de las regiones anatómicas que pudieran estar implicadas en la

patofisiología del trastorno obsesivo-compulsivo surgieron de las descripciones independientes de diferentes patologías neurológicas. Y así, las obsesiones y compulsiones fueron descritas en lesiones del lóbulo frontal, traumatismos y tumores cerebrales, y especialmente en patologías relacionadas con alteraciones en los ganglios de la base. La aparición de síntomas obsesivo-compulsivos fue descrita en el parkinsonismo post-encefálico (Jelliffe,1932), corea de Sydenham (Swedo y cols.,1989), síndrome de Gilles de La Tourette (Pauls y cols.,1986), enfermedad de Huntington (Rappoport, 1989; Cummings y Cummings, 1992) y lesiones que afectaban al globus pallidus (Laplante y cols.,1989), neoestriado (Weilburg y cols.,1989) y lóbulo frontal (Eslinger y cols.,1985).

Independientemente de que ciertas patologías con probable base orgánica estuvieran asociadas a la patología obsesiva, la exploración de los pacientes con T.O.C. puso de manifiesto la presencia de una variedad de signos neurológicos menores (Denckle, 1988; Conde y cols.,1991). Estos signos son especialmente evidenciables en los pacientes con T.O.C. y enlentecimiento obsesivo (Hymas y cols., 1991), aunque también los clásicos pacientes con T.O.C. muestran movimientos involuntarios, errores en los movimientos en espejo y alteraciones en los movimientos motores finos (Hollander y cols.,1990).

Estos signos neurológicos menores suelen ser más frecuentes en el lado izquierdo (Hollander y cols.,1990), hallazgo que es consistente con los estudios neuropsicológicos que refieren la existencia en pacientes con T.O.C. de alteraciones

en funciones no-verbales relacionadas con el hemisferio no dominante (Christensen y cols., 1992) .

Estudios neuroquímicos han revelado una disregulación de la función serotoninérgica la cual parece contribuir a la génesis del T.O.C. Los tres métodos principales utilizados para estudiar la función serotoninérgica en el T.O.C. han sido: datos de respuesta clínica a tratamientos con fármacos que favorecen la función serotoninérgica, marcadores periféricos de la función serotoninérgica y cambios neuroendocrinos y comportamentales producidos tras la estimulación con determinados fármacos con acción serotoninérgica (Barr y cols. 1992). Los resultados obtenidos por estos métodos sugieren la existencia de una hiperactividad de la función serotoninérgica en pacientes con obsesiones clásicas (Insel y cols. 1985; Kruesi y cols. 1990) y probablemente un descenso de dicha función en pacientes con obsesiones de contenido violento (Leckman y cols. 1990).

El trastorno obsesivo-compulsivo es uno de los pocos trastornos psiquiátricos para los cuales la neurocirugía es considerada como una alternativa terapéutica en los casos resistentes al tratamiento farmacológico y conductual. La aparente efectividad de las técnicas empleadas nos permiten hacer hipótesis sobre la localización de las áreas cerebrales implicadas en la aparición de los síntomas obsesivos. Todas las técnicas quirúrgicas empleadas provocan la interrupción de fibras nerviosas que tienen conexión con el lóbulo prefrontal inferior o con el cortex cingular, implicando a estas regiones en la patofisiología del trastorno obsesivo-compulsivo (Chiocca y Martuza, 1990).

El advenimiento de las nuevas técnicas de neuroimagen, estructurales (TAC y RM) y funcionales (SPECT, PET y RM funcional), nos permite estudiar la anatomía, el flujo vascular regional, los neuroreceptores y su distribución cerebral, y el metabolismo cerebral de los trastornos psiquiátricos. Actualmente el T.O.C. es una de las patologías psiquiátricas mas estudiadas con dichas técnicas, en un afán de conocer los mecanismos fisiopatogénicos implicados en dicho trastorno.

Los resultados de los estudios estructurales cerebrales del T.O.C. son inconsistentes y contradictorios. Las técnicas funcionales, PET y SPECT, fueron inicialmente utilizadas para el estudio del metabolismo regional cerebral o del flujo vascular cerebral en reposo, y aunque los resultados hallados por los diferentes estudios son contradictorios, muchos de ellos han implicado a la corteza orbitofrontal, ganglios de la base, tálamo y cíngulo anterior en la patofisiología del T.O.C. (Baxter y cols., 1988; Swedo y cols., 1989). Las diferencias encontradas por los distintos grupos de trabajo pueden ser reflejo de las diferencias existentes en las poblaciones estudiadas teniendo en cuenta la presencia de otras patologías asociadas (López-Ibor Alcocer, 1994), la existencia en las muestras estudiadas de pacientes en tratamiento farmacológico, la realización de la prueba en diferentes condiciones ambientales y la heterogeneidad clínica característica del trastorno obsesivo-compulsivo.

Trabajos posteriores han estudiado la variación tanto en el flujo vascular cerebral como en el metabolismo cerebral con el tratamiento farmacológico, realizándose dos determinaciones, una antes del tratamiento y otra después del mismo. Los resultados

hallados reflejaron que la mejoría clínica se asociaba a una disminución del flujo o metabolismo en el lóbulo prefrontal inferior, cíngulo y regiones estriatales (Benkelfat y cols.,1990; Hoehn-Saric y cols.,1991; Baxter y cols.,1992; Swedo y cols.,1992; Peranini y cols.,1995).

La relación entre síntomas y actividad cerebral ha sido explícitamente estudiada en diversos trabajos en los que se provocan los síntomas obsesivo-compulsivos o bien mediante la exposición de los pacientes a estímulos desencadenantes de los mismos, o bien tras la administración de fármacos que exacerban la clínica obsesiva. En la mayoría de los trabajos aparece una correlación positiva entre la exacerbación de los síntomas obsesivos y el incremento de la actividad cerebral en el lóbulo prefrontal, cíngulo y estriado (McGuire y cols.,1994; Rauch y cols.,1994; Hollander y cols.,1995; Breiter y cols.,1996)

Aunque inicialmente el estudio en una situación basal de reposo del T.O.C. ha sido asociado a un incremento en la actividad cerebral regional, en estudios recientes los resultados encontrados revelan la existencia de un marcado descenso del flujo sanguíneo cerebral en diversas regiones cerebrales (Martinot y cols.,1990; Rubin y cols.,1992; Edmonstone y cols.,1994; Lucey y cols.,1995).

Un importante porcentaje de pacientes obsesivos presentan historia de depresión mayor a lo largo de la vida (Goodwin, 1969). Los síntomas depresivos son muy comunes llegando a estimarse la incidencia a lo largo de la vida en un 66%, siendo la mayoría de estos episodios depresivos secundarios al T.O.C. (Rasmussen y Eisen

1992). Muchos enfermos presentan síntomas de ansiedad tanto psíquicos como somáticos y se estima que hasta un 60% sufren crisis de pánico. La presencia de estos síntomas de ansiedad en el T.O.C. no es justificación para incluirlo dentro de los trastornos de ansiedad como actualmente es considerado por la psiquiatría americana. Y así la mejor respuesta terapéutica de este trastorno a los fármacos IRS, en vez de a fármacos que favorezcan la neurotransmisión noradrenérgica o a fármacos ansiolíticos, junto con la frecuente asociación con trastorno de tics y otras patologías neurológicas de origen subcortical, parecen apoyar la idea de que el T.O.C. no es un trastorno de ansiedad típico, o bien no es un trastorno de ansiedad. En contra de este pensamiento americano la psiquiatría europea considera al T.O.C. como una entidad nosológica independiente.

En nuestro estudio hemos utilizado dos técnicas que nos permiten acercarnos al estudio de las bases biológicas del trastorno obsesivo-compulsivo desde una doble perspectiva. Evaluación del flujo vascular como medida indirecta de la actividad cerebral regional mediante la utilización de la Tomografía por Emisión de Fotón Único (SPECT), y por otra parte estudio de la función serotoninérgica mediante la utilización de una sonda serotoninérgica como es el test de Clomipramina (CMI).

OBJETIVOS

3.- OBJETIVOS

1.- Pretendemos replicar los hallazgos descritos anteriormente en la literatura científica referentes a la existencia de alteraciones en la función serotoninérgica en el T.O.C. mediante la utilización de un test de estimulación serotoninérgica (test de CMI).

2.- Estudiaremos los patrones de vascularización cerebral en reposo en una muestra importante de pacientes con T.O.C. para intentar clarificar las alteraciones descritas en la literatura que implican directamente al lóbulo frontal, cíngulo anterior y ganglios de la base en los mecanismos fisiopatogénicos que intervienen en la génesis del T.O.C..

3.- Comprobar si los pacientes con T.O.C. en los que las obsesiones aparecen de una forma impulsiva, disruptiva (obsesiones violentas) presentan diferentes patrones de vascularización cerebral en reposo y de función serotoninérgica al compararlos con el resto de los pacientes con T.O.C..

4.- Estudiar la influencia de la depresión mayor por una parte y de tics motores por otra, en los patrones de neuroimagen funcional (SPECT) en reposo y en la respuesta hormonal tras la estimulación con CMI, cuando se asocian en el momento de la prueba, al T.O.C.

5.- Comprobar los posibles efectos de la medicación y la evolución natural de la enfermedad en los hallazgos neuroendocrinos y en los patrones de actividad cerebral en reposo, con la idea que estos dos factores, tratamientos previos y tiempo de evolución de la enfermedad, pueden modificar los resultados de estas pruebas biológicas.

ETIOPATOGENIA

4.- ETIOPATOGENIA

4.1.- FUNCION SEROTONINERGICA Y TRASTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO

Los estudios neuroquímicos del trastorno obsesivo-compulsivo han revelado una disregulación de las funciones serotoninérgicas que se cree tienen un importante papel en la patofisiología del mismo (Insel y cols. 1985; Zohar y Insel 1987; Barr y cols. 1992).

La serotonina (5-HT) es un amina biógena perteneciente al grupo de las indolaminas, constituida por un anillo indólico y por una cadena lateral de etilamina. Fué aislada en las plaquetas y en la mucosa del intestino, y se le denominó serotonina por sus propiedades vasoconstrictoras. Su existencia en tejido cerebral fue sospechada por Amin y cols en 1952 y fue aislada posteriormente en 1953 por Erspamer y Asero.

En los últimos años han sido muchos los avances en el estudio de la 5-HT, de sus receptores y de sus vías de proyección, confiriéndole un papel principal en la regulación de muchos procesos fisiológicos y en la fisiopatología de diversos trastornos psiquiátricos.

Las vías serotoninérgicas tienen su origen en los núcleos del rafe dorsal y medial en el tronco cerebral (bulbo, protuberancia y mesencéfalo) y se proyectan a distintas

áreas del sistema nervioso central (SNC). Las vías serotoninérgicas ascendentes pueden ser clasificadas en: 1) una vía medial que inerva principalmente al hipotálamo y área preóptica; 2) una vía lateral que inerva fundamentalmente las áreas corticales; 3) una vía lateral que inerva el sistema motor extrapiramidal (Azmitia y Segal, 1978).

Los estudios neuroendocrinos ponen en relación la función 5-HT con la regulación de la secreción de Prolactina (PrI), ACTH, Cortisol (Cor), TSH y hormona del crecimiento.

Como es bien sabido, la corteza cerebral y el sistema límbico desarrollan un importante papel en la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, y así, el sistema 5-HT ejerce su influencia sobre el sistema neuroendocrino actuando de forma directa sobre núcleos hipotalámicos y de forma indirecta sobre la corteza cerebral y el sistema límbico (Quenzer y cols., 1974; Fessler y cols. 1984).

Las neuronas serotoninérgicas que se originan en el rafe medio y terminan en la corteza cerebral y sistema límbico parecen ser las más implicadas con el estado mental y emocional (Molliver, 1987).

Holmes y cols. en 1982 ponen de manifiesto la activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal mediante estimulación serotoninérgica, con la consecuente elevación de los niveles plasmáticos de ACTH y Cor. Estos hallazgos fueron corroborados por López-Ibor y cols en 1988 tras estimulación con fenfluramina.

La Pri se encuentra regulada principalmente por la acción inhibidora de la dopamina (McLeod 1976), aunque la 5-HT también interviene en su regulación. La administración intravenosa de precursores de la 5-HT aumenta los niveles de la Pri tanto en animales de experimentación, como en humanos (Kato y cols 1974; Lu y Meites 1975).

Aunque estudios neurobiológicos y farmacológicos enfatizan sobre aspectos aislados de la función serotoninérgica, la mayoría de las funciones cerebrales son el resultado de la acción integrada de diferentes neurotransmisores (Tuomisto y Mannisto 1985). Por ejemplo, la excitabilidad en el cortex cerebral humano está regulado por acetilcolina, ácido gamma-amino-butírico (GABA), norepinefrina (NE), histamina y purinas, además de la acción de la serotonina (5-HT) (McCormick y Williamson, 1989).

En contra de los resultados de los primeros estudios que ponían de manifiesto la existencia de una acción inhibidora de la 5-HT sobre la actividad cortical de la acetilcolina (Ach) (Robinson 1983; Barnes y cols. 1989; Bianchi y cols. 1990), trabajos publicados recientemente han demostrado que la estimulación de los receptores postsinápticos 5-HT_{2A} aumentan la actividad cortical de Ach (Hirano y Fibiger 1995).

White y cols. en 1994 ponen de manifiesto el descenso en la respuesta de las neuronas glutamatérgicas al aumentar los niveles extracelulares de 5-HT y dopamina en el núcleo accumbens.

Por otro lado la interacción entre la neurotransmisión serotoninérgica y dopaminérgica ha sido demostrada tanto en estudios neuroquímicos (Benloucif y Galloway 1991; Galloway y cols. 1993; Parsons y Justice 1992) como en estudios anatómicos (Dray y cols.1976; Hetey y Drescher 1986) y clínicos (Jenver y cols. 1983; Sharma y cols.1989; Kahn y cols. 1993).

Interacciones entre los subsistemas serotoninérgicos y entre la 5-HT con otros sistemas de neurotransmisión hacen posible que la 5-HT contribuya a la regulación de muchas funciones psicobiológicas que están alteradas en diversos trastornos psiquiátricos como son el humor, ansiedad, irritabilidad, actividades cognitivas, apetito, ritmo de sueño, ritmos circadianos y estacionales, nocicepción y funciones neuroendocrinas (Murphy y cols.,1989; Leonard 1992).

En los ultimos años han proliferado los estudios que tratan de identificar diferentes poblaciones y subpoblaciones de receptores serotoninérgicos. Recientemente se ha revisado la clasificacion de los tipos y subtipos de receptores 5-HT identificándose al menos 7 clases de receptores, aunque solamente tres de ellos, 5-HT₁, 5-HT₂ y 5-HT₃ han sido bien definidos. Distintos subtipos de receptores 5-HT₁ han sido descritos (A, B, C, D , E y F) y también se han sugerido la existencia de diferentes subpoblaciones

de receptores 5-HT₂ y 5-HT₃ (Frazer y cols. 1990; Dubovsky y Thomas 1995). Con la utilización de las técnicas de biología molecular ha sido posible clonar los receptores 5-HT₅, 5-HT₆ y 5-HT₇, aunque en la actualidad no se han definido completamente sus características estructurales y funcionales por lo que deben ser considerados como provisionales (Branchek 1993; Hoyer y cols. 1994). Los receptores 5-HT_{1c} han sido reclasificados como 5-HT_{2c} tanto por su estructura como por su función y los antiguos 5-HT₂ ahora son definidos como 5-HT_{2A} (Hoyer y cols. 1994).

Por otro lado han sido desarrollados diversos compuestos con una acción específica agonista o antagonista sobre los receptores 5-HT₁, 5-HT₂ y 5-HT₃ con la intención de identificar los subtipos de receptores implicados en la liberación de determinadas hormonas (van de Kar y Brownfield 1993; Jorgensen y cols. 1993; Dubovsky y Thomas 1995).

Tres líneas de hallazgos han sido citadas como pilares que sustentan el papel de la 5-HT en la patofisiología del T.O.C.: 1) Los datos clínicos recogidos de la respuesta terapéutica de diferentes fármacos con acción fundamentalmente serotoninérgica, 2) marcadores periféricos de la función serotoninérgica y 3) cambios conductuales y neuroendocrinos secundarios a la utilización de fármacos serotoninérgicos (Barr y cols., 1992).

1) DATOS DE RESPUESTA FARMACOLÓGICA :

La utilización de fármacos antidepresivos en el T.O.C. se inicia en los años 60 cuando diferentes estudios abiertos con imiprimina (IMI) mostraron su eficacia en el tratamiento del trastorno (Guyotat y cols.,1960; Vidal y Vidal,1963; Geissman y Kammerer, 1964; Tellenbach,1963). López Ibor en 1950 implantó un cambio conceptual sobre el origen endógeno de la ansiedad que marcaría el inicio de los tratamientos biológicos para condiciones que, hasta entonces, normalmente eran entendidas como de un origen psicogénico.

En 1967 Lopez-Ibor publicó un estudio abierto utilizando clomipramina (CMI) en el tratamiento del T.O.C., en el cual puso de manifiesto la utilidad terapéutica de dicho fármaco. Tres aspectos fueron destacados en dicho estudio: 1) La acción antiobsesiva de la CMI se produce de forma más tardía que su efecto antidepresivo, 2) La acción antiobsesiva es el resultado de un cambio en la actitud y comportamiento ante dichas obsesiones, mas que un descenso en la cantidad de las mismas y 3) el tratamiento era más eficaz cuando se administraba a altas dosis y por via intravenosa (v.i.).

Esta última observación puede ser explicada teniendo en consideración que con la administración v.i. se evita la metabolización hepática (efecto metabólico del 1er paso), por el cual la CMI es transformada en desmetil-clomipramina (DMCMI) metabolito con poca acción sobre la recaptación de la serotonina y con una acción más noradrenérgica (Yaryura-Tobias y cols,1976; Yaryura-Tobias y Bhagawan, 1977).

Desde que se sugirió la idea de que la acción antiobsesiva de la CMI podría ser debida a su acción favorecedora de la neurotransmisión serotoninérgica, muchos estudios han demostrado la eficacia de la CMI, y de otros tratamientos con una acción serotoninérgica, en el T.O.C..

Insel en 1982 publicó la evidencia de un deficit de secreción de serotonina en el T.O.C., deficit que provocaría un aumento compensatorio de la sensibilidad de los receptores postsinápticos (Zohar y Insel, 1987; Hollander, 1988).

Los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina tales como, fluvoxamina, fluoxetina y sertralina también han demostrado su alta eficacia en el tratamiento del T.O.C. (Greist y cols., 1995), apoyando el papel principal que la inhibición de la recaptación de la serotonina juega en el efecto antiobsesivo de la CMI.

Otros estudios han intentado probar el efecto antiobsesivo de fármacos inhibidores de la recaptación de la NE, como es la desipramina, con la intención de verificar cualquier relación de dicho neurotransmisor en el T.O.C. Pero la característica principal que diferencia a los antidepresivos con acción antiobsesiva de los otros antidepresivos es su potente acción inhibidora de la recaptación de la serotonina (Fuller y Wong 1987). La recaptación de la serotonina de la hendidura sináptica es la principal via de inactivación de la neurotransmisión serotoninérgica. De tal forma que, si inhibimos su recaptación aumentaremos la serotonina disponible en el espacio sináptico. Los fármacos con acción específica sobre la recaptación y la CMI, que

aunque no tiene una acción específica si es un potente inhibidor de la recaptación, son los que presentan una mayor eficacia antiobsesiva, datos que refuerzan la importancia de la neurotransmisión serotoninérgica en la fisiopatología del T.O.C..

En todos los estudios (Zohar y Insel 1987; Leonard y cols., 1988; Goodman y cols., 1990) la desipramina (fármaco con marcado perfil noradrenérgico) se mostró menos eficaz que los fármacos serotoninérgicos en el tratamiento del T.O.C. Solamente un 10% de los pacientes respondieron favorablemente al fármaco, comparado con el 52% de los pacientes respondedores, por ejemplo, a la Fluvoxamina (Goodman y cols., 1990).

Hollander y cols. en 1990 publicó unos resultados preliminares en los cuales mostraba que pacientes resistentes a los inhibidores de la recaptación de la 5-HT mejoraban al asociarles a dichos fármacos fenfluramina.

Previamente, Rasmussen en 1984 había publicado el caso de un paciente resistente al tratamiento que mejoró tras la asociación al tratamiento establecido triptófano (aminoácido precursor de la síntesis de la serotonina). López-Ibor y cols. en 1985 publicaron un estudio en el cual se demostraba la hipofunción serotoninérgica en pacientes deprimidos suicidas y la buena respuesta terapéutica al asociar al tratamiento 5-Hidroxitriptófano.

Estos datos de respuesta favorable al tratamiento con fármacos que favorecen la neurotransmisión serotoninérgica que apoyan la idea de la implicación de este neurotransmisor en el T.O.C., también han sido recogidos en la investigación animal. Rapoport y cols. en 1992 , publicaron la eficacia de la CMI y de la fluoxetina en el tratamiento de una enfermedad canina, en la cual los perros lamen compulsivamente sus patas y sus flancos, llegando a lesionarse seriamente. Esta enfermedad es habitualmente muy resistente al tratamiento, en este estudio los perros experimentaron una mejoría evidente tras tratamiento con inhibidores de la recaptación de la 5-HT, sugiriendo una similitud entre esta enfermedad y el T.O.C.. Este modelo es especialmente válido porque el patrón de respuesta de los perros es muy similar al humano, la dosis por kilogramo, el porcentaje de mejoría y la latencia de respuesta al tratamiento en los perros es equivalente al encontrado en el tratamiento del T.O.C. en humanos.

La alta comorbilidad de episodios depresivos en los T.O.C. ha propiciado la idea de que la eficacia de los IRS en el tratamiento del T.O.C. pudiera ser debido principalmente a la mejoría de la depresión más que a una acción específica sobre mecanismos fisiopatológicos implicados en el T.O.C.. Pero el hecho de que los pacientes con T.O.C. mejoren con los IRS independientemente de la existencia de depresión o no, apoya la idea de que el efecto beneficioso de los IRS en el T.O.C. es distinto de su acción antidepresiva (Montgomery y Fineberg, 1987; Katz y DeVeauh-Geis 1990; Goodman y cols 1992).

Los hallazgos publicados en 1967 por Lopez-Ibor sobre un incremento del tiempo de latencia de los fármacos antidepresivos para ver su acción antiobsesiva en comparación con el tiempo de latencia requerido para observar su respuesta antidepresiva ha sido posteriormente publicado por Goodman en 1992. Este autor publicó que el tiempo de latencia de respuesta terapéutica esperada es de 4 a 6 semanas en depresión y de 8 a 12 semanas en T.O.C.

Este mismo autor también hace referencia a otra de las observaciones publicadas por Lopez-Ibor, referente a la necesidad de utilizar dosis de fármacos antidepresivos más altas para tratar el T.O.C. que para el tratamiento de la depresión. Y así, para la depresión la dosis óptima de fluoxetina es de 20 mg/día (Altamura y cols.1988), mientras que la dosis óptima de este fármaco para el T.O.C. es de 60 mg/día (Griest y cols.1995). De forma similar se han publicado trabajos referentes a la sertralina (Chouinard y cols.1990; Greist y cols.1995) y paroxetina (Nemeroff 1994; Kaye y Dancu 1994) en los cuales las dosis eficaces recomendadas para el T.O.C. son superiores a las dosis indicadas para la depresión. López-Ibor y cols. en 1996 publicaron un estudio que demostraba la misma eficacia antiobsesiva de fluoxetina (40 mg/día) y CMI (150 mg/día) en el tratamiento del T.O.C.

La tasa de respuesta al tratamiento es menor en el T.O.C. que en la depresión, ya que se considera que solamente un 40-60% de los pacientes responderán al tratamiento con IRS (Goodman y cols. 1992). La tasa de recaídas dentro de los dos meses siguientes a la retirada del tratamiento puede llegar a ser del 90% (Pato y

cols.1988), tasa que es mucho mayor que la tasa de recaída tras suspensión del tratamiento en la depresión.

Leonard y cols.en 1991 publicaron un estudio en el que ponían de manifiesto que la tasa de recaída al sustituir la CMI por desipramina era similar a la tasa de recaídas esperada tras la suspensión del tratamiento.

Aunque estos datos sugieren la implicación de la 5-HT en el T.O.C., también sugieren la complejidad de dicha implicación, lo cual motiva que muchos aspectos de la acción de los IRS en el T.O.C. permanezcan sin clarificar. Por ejemplo, los efectos fisiológicos de los IRS a nivel celular se producen pocas horas después del inicio del tratamiento farmacológico, pero sus efectos terapéuticos tardan semanas en aparecer (Goodman y cols 1989; Pigott y cols 1991; Barr y cols,1992).

Una posible explicación de este hecho, es que la respuesta al tratamiento puede depender de algún efecto tardío desconocido de estos fármacos, efecto que podría ser independiente de su acción aguda sobre la neurotransmisión serotoninérgica.

Otra posibilidad sería que la respuesta clínica dependa de cambios compensatorios que tienen lugar en los receptores presinápticos y postsinápticos después de un tratamiento crónico con IRS.

Apesar de que una gran cantidad de cambios neuroquímicos pudieran estar implicados en el efecto terapéutico, actualmente se acepta que la regulación a la baja de los receptores serotoninérgicos postsinápticos es la responsable de tales efectos.

Es decir, que la exposición continuada a un aumento de la serotonina en el espacio sináptico, secundario al tratamiento antidepresivo con fármacos que bloquean su recaptación, provocaría una desensibilización de los receptores postsinápticos con lo cual se produce una disminución de la neurotransmisión serotoninérgica (Peroutka y Snyder 1981).

Wasley y cols. publicaron en 1987 que tras un tratamiento crónico con fluoxetina se produce una regulación a la baja en el número de receptores 5-HT₁ y 5-HT₂ en diversas áreas cerebrales.

En 1988, Blier y cols. publicaron la existencia de una regulación a la baja de los autoreceptores presinápticos en el hipocampo tras tratamiento con IRS en ratas.

El tratamiento a largo plazo con fluoxetina también ha provocado la regulación a la baja en el número de los receptores somatodendríticos en el núcleo del rafe dorsal sin alterar la densidad de receptores 5-HT_{1A} en las regiones postsinápticas (Welner y cols 1989). Estos resultados encontrados con la fluoxetina están en concordancia con diferentes estudios que demuestran la desensibilización de los autoreceptores 5-HT_{1A} en el núcleo del rafe dorsal con citalopram, indalpina y zimeldine (Blier y De Montigny 1983, Blier y cols 1984, Chaput y cols 1986).

Parecen existir una gran variedad de efectos, no solo un descenso de la sensibilidad o del número de receptores, sino también cambios en el emparejamiento de estos

receptores con sus efectores intracelulares y en los autorreceptores que regulan la transmisión serotoninérgica. El último efecto de los fármacos dependerá de la región cerebral específica, del receptor y del 2º mensajero implicado, pero por lo menos lo que sí está claro es la existencia de diferentes perfiles de efectos que siguen a la administración crónica del fármaco en comparación con su administración aguda (Conn y Sanders-Bush 1987).

Los estudios sobre la posible correlación de los niveles plasmáticos de CMI, y de su metabolito la DMCMi, y la mejoría clínica de los pacientes, presentan datos contradictorios. Mientras hay estudios que si encuentran una correlación positiva entre los niveles de CMI y no de DMCMi (Stern y cols.1980; Insel y cols 1983), otros trabajos no encuentran dicha correlación (Thoren y cols 1980; Flament y cols 1987)

2) MARCADORES PERIFERICOS DE LA FUNCION SEROTONINERGICA

Las investigaciones de los marcadores periféricos de la función serotoninérgica en el T.O.C. pueden ser divididos en estudios del líquido cefalo-raquídeo (LCR) y estudios plaquetarios.

Estudios del LCR en el T.O.C.

La medida de la 5-HT en el LCR es un estudio necesario para la evaluación de la función serotoninérgica ya que se cree es un indicador de los niveles de 5-HT en el sistema nervioso central (SNC). Debido a que los niveles de 5-HT en el LCR son tan

bajos que apenas se pueden medir, los estudios de la actividad de la 5-HT en el LCR normalmente se basan en el estudio de la concentración del ácido 5 hidroxí-indol acético (5-HIAA), el mayor metabolito de la 5-HT, en el LCR.

Insel y cols. en 1985 publicaron un estudio en el cual los pacientes con T.O.C. que se encontraban sin medicación al menos durante tres semanas, presentaban niveles de 5-HIAA significativamente mas elevados que los controles. Posteriormente hallazgos similares fueron publicados por Kruesi y cols. en 1990. Pero no todos los estudios realizados mostraron los mismos resultados, algunos encontraron un aumento no significativo del 5-HIAA (Thoren y cols 1980) y otros no encontraron diferencias entre los pacientes con T.O.C. y los controles (Lydiard y cols 1990).

Leckman y cols. en 1990 publicaron dos casos de pacientes con T.O.C. de obsesiones, predominantemente, violentas los cuales tenian niveles de 5-HIAA en LCR inferiores a los controles.

Otros datos que ponen en evidencia la relación existente entre los niveles de 5-HT, medidos a través de los niveles de 5-HIAA, y el T.O.C. proceden del hecho de que después del tratamiento con CMI los niveles de 5-HIAA están significativamente descendidos en los pacientes con T.O.C. (Altemus y cols., 1994). La mejoría de los síntomas obsesivos han sido correlacionados significativa y negativamente con el descenso de los niveles en LCR de 5-HIAA (Thoren y cols., 1980).

Åsberg en varios artículos (Åsberg y cols., 1976; Åsberg y Bertilsson, 1979) describió la correlación existente entre los niveles bajos de 5-HIAA y conductas suicidas violentas.

Banki y Molnar en 1981 publicaron un trabajo en el cual tras estudiar un grupo dispar de pacientes psiquiátricos, encontraron la existencia de correlaciones entre unos determinados rasgos clínicos y un descenso de determinados metabolitos de neurotransmisores en el LCR. La correlación con más significación que encontraron fue la que existía entre los niveles bajos de 5-HIAA y los intentos de suicidio. Los niveles bajos de 5-HIAA han sido encontrado en pacientes violentos y en pacientes impulsivos (Brown y cols. 1982; Linnoila y cols 1983; van Praag 1983; López-Ibor y cols 1985; Virkkunen y cols 1987; Virkkunen y cols 1994).

López-Ibor y cols. en 1990 publican un trabajo en el cual ponen de manifiesto la existencia de una hipofunción serotoninérgica central y una disfunción córtico-adrenal en los pacientes no deprimidos con conductas impulsivas suicidas.

Linnoila y cols. en 1983 publican un estudio en el cual se comparan delincuentes violentos e impulsivos que no habían pensado su acto antes de cometerlo con delincuentes que habían premeditado y preparado su actuación violenta. Los delincuentes violentos e impulsivos tiene menores concentraciones de 5-HIAA que el otro grupo delincuentes no impulsivos.

Roy y cols en 1988 encuentran en sujetos sanos una correlación significativa entre la necesidad de expresar hostilidad y los niveles en LCR de 5-HIAA. Estos hallazgos sugieren la importancia de la neurotransmisión serotoninérgica en las conductas impulsivas, en la agresividad y en el suicidio.

Estudios plaquetarios en el T.O.C.

La 5-HT presente en las plaquetas representa aproximadamente un 8-10% del total y procede de la captación de la 5-HT circulante en sangre, de tal forma que sirve de regulador de la concentración sanguínea de 5-HT. Las plaquetas muestran similitudes con las neuronas presinápticas serotoninérgicas (Stahl 1977) y constituyen un método indirecto de evaluar la función serotoninérgica central. Las plaquetas son liberadoras y reservorios importantes de la 5-HT por lo cual son consideradas como un modulador importante en la recaptación de la 5-HT (Barr y cols., 1992).

La recaptación de la 5-HT viene modulada posiblemente por los receptores plaquetarios de imipramina (Wennogle y Meyerson, 1984; Meyerson y cols., 1987), similares a los existentes en el cerebro. El estudio de los receptores plaquetarios de imipramina puede servir como modelo para el estudio de las funciones serotoninérgicas (Murphy y cols., 1989).

Flament y cols. 1987 publicaron un estudio en el cual comparaban los niveles de 5-HT plaquetaria en adolescentes con T.O.C. y controles y encontraron una correlación

significativa negativa entre los niveles de 5-HT y la gravedad clínica, aunque en dicho estudio no encontraron diferencias en los niveles de 5-HT entre los dos grupos.

Vallejo y cols. en 1989 describieron una disminución significativa de la 5-HT plaquetaria (Bmax) en los pacientes con T.O.C. y depresión comórbida al compararlos con pacientes con T.O.C. sin depresión asociada. Estudios de los receptores 5-HT₂ no han mostrado diferencias entre los controles y los pacientes con T.O.C. (Pandey y cols., 1993).

Los pacientes con T.O.C. mostraban menos receptores de imipramina (Bmax) en el T.O.C. al compararlos con sujetos control sanos en algunos estudios (Weizman y cols., 1986; Bastani y cols., 1991; Marazziti y cols., 1992), pero en otros estudios no encontraron diferencias entre los dos grupos (Insel y cols., 1985; Black y cols., 1990; Vitiello y cols., 1991; Won Kim y cols., 1991). En el estudio anteriormente citado de Black y cols. solamente encontraron un descenso de los receptores de imipramina en los pacientes tratados con CMI.

Bastani y cols. en 1991 publicaron la existencia de una menor afinidad en los pacientes con T.O.C. para la recaptación de 5-HT, lo que indicaría una reducción de la actividad serotoninérgica. Los estudios posteriores no han confirmado dichos hallazgos (Weizman y cols., 1986; Marazziti y cols., 1992).

Vitiello y cols. en 1991 encontraron un aumento de la velocidad de recaptación de 5-HT (Vmax) sin encontrar otras diferencias en los receptores de imipramina en los pacientes obsesivos al compararlos con un grupo control, hallazgo que podría indicar una hiperactividad del sistema serotoninérgico.

De los datos procedentes del estudio de las plaquetas como marcadores periféricos de la función serotoninérgica, no se pueden extraer conclusiones definitivas.

3) CAMBIOS COMPORTAMENTALES Y NEUROENDOCRINOS SECUNDARIOS A ESTIMULACION CON FARMACOS SEROTONINERGICOS :

Los marcadores periféricos de la función serotoninérgica no revelan datos concluyentes que apoyen la función fisiopatogénica de la serotonina en el T.O.C. (Barr y cols., 1992). La posibilidad de estudiar los cambios conductuales y neuroquímicos producidos por la administración de determinadas sustancias agonistas o antagonistas de la función serotoninérgica, en condiciones controladas, nos permite desarrollar otros métodos para identificar con más precisión los mecanismos neuroquímicos implicados en la respuesta favorable que estos pacientes presentan a los IRS. Estos métodos estan basados en la idea de que las alteraciones funcionales reales pueden no ser evidentes por el desarrollo de mecanismos compensadores.

Las sustancias que se han utilizado para el estudio de la 5-HT incluyen fármacos agonistas (principalmente el mCPP), precursores de la 5-HT (triptófano) y antagonistas de la 5-HT (metergolina).

La sustancia más utilizada en los estudios farmacológicos es la mCPP, metabolito del antidepresivo Trazodona y que actúa principalmente como agonista de los receptores 5-HT tanto pre- como postsinápticamente. Presenta una gran afinidad por los receptores 5-HT_{1c}, actualmente conocidos como 5-HT_{2c}, y por los receptores 5-HT₃, y con menor potencia por 5-HT₂ y por los 5-HT_{1A} (Hamik y Peroutka, 1989; Kahn y Wetzler, 1991). El mCPP parece actuar como agonista para los receptores 5-HT_{1c} y quizás para 5-HT_{1A}, como antagonista sobre el receptor 5-HT₃ y parece tener un acción mixta agonista/antagonista para los 5-HT₂.

Aunque también presenta afinidad por los receptores α 2-adrenérgicos, la mayoría de sus efectos neuroendocrinos y conductuales son debidos a su acción sobre receptores 5-HT (Kahn y Wetzler, 1991). En sujetos normales su administración provoca un aumento de la temperatura corporal, y una elevación de la concentración de Prl, de ACTH y del Cor (Mueller y cols., 1985), y estos efectos fisiológicos están mediados por el sistema 5-HT como lo demuestra el hecho de que la administración de un antagonista 5-HT metergolina bloquea dichos efectos (Mueller y cols., 1986). El mCPP también produce un aumento de la ansiedad tras una infusión intravenosa (Mueller y cols., 1986) pero no al administrarlo vía oral (Kahn y cols., 1990).

Dos grupos de trabajo han descrito una falta de respuesta de Pri a la mCPP en pacientes con T.O.C. no medicados, al compararlos con un grupo control de sujetos sanos (Charney y cols., 1988; Hollander y cols., 1992), aunque en los primeros trabajos no se demostrara esta falta de respuesta de Pri a la mCPP de los pacientes con T.O.C. al compararlos con un grupo control (Zohar y cols., 1987).

Los datos referentes a la respuesta de Cor son igualmente confusos. Zohar y cols. en 1987 describieron un aplanamiento de respuesta de Cor en los pacientes con T.O.C. libres de medicación tras administración via oral (v.o) de mCPP (0,5 mg/kg). Charney y cols. en 1988 no encontraron diferencias significativas entre los pacientes con T.O.C. y los controles en la respuesta de Cor tras estimulación con 0,1 mg/kg via intravenosa (v.i) de de mCPP. Hollander y cols. en 1992 utilizando una estimulación similar a la utilizada por Zohar y cols, tampoco encontraron diferencias en la respuesta de Cor entre el grupo control y los pacientes con T.O.C..

Aunque la respuesta de la hormona del crecimiento al mCPP, ha sugerido ser en parte una respuesta mediada por mecanismos serotoninérgicos (Zohar y cols., 1987; Hollander y cols., 1992), no se han podido demostrar diferencias de respuesta entre los controles y los pacientes con T.O.C. (Charney y cols., 1988). También la hipertermia secundaria a la administración de m-CPP (0,5 mg/kg v.o), parece estar en relación con mecanismos serotoninérgicos no se han objetivado diferencias entre los pacientes con T.O.C. y los controles.

La exacerbación de los síntomas obsesivos producida en los pacientes con T.O.C. tras la administración de mCPP (Zohar y cols., 1987), exigió una revisión de la teoría, vigente en aquellos años, implicando a la hipofunción 5-HT en la patofisiología del T.O.C. En contra de lo esperado si existiera una disminución de la función 5-HT, la administración aguda de m-CPP (0,5 mg/kg) no producía una mejoría clínica sino un empeoramiento de los síntomas.

Estudios posteriores han corroborado estos hallazgos (Pigott y cols., 1991; Hollander y cols., 1992). El hecho que un agonista de la función 5-HT produzca un empeoramiento de los síntomas sugiere la existencia de una hipersensibilidad serotoninérgica de base. Estos hallazgos conductuales tras la administración de mCPP v.o. parecen sugerir que la eficacia terapéutica de los IRS está en relación con su capacidad de disminuir y no de aumentar la transmisión 5-HT de determinadas áreas cerebrales. Charney y cols. en 1988 no encontraron una exacerbación de los síntomas obsesivos tras administración de mCPP i.v.. Estas discrepancias de resultados pueden ser debidas a las diferentes vías de administración utilizadas (Murphy y cols., 1989). La capacidad de incrementar los síntomas del mCPP se ve bloqueada tras tratamiento prolongado con IRS (CMI, Fluoxetina), dato que apoya la hipótesis de la hipersensibilidad 5-HT (Zohar y cols., 1988; Hollander y cols., 1991).

Benkelfat y cols. en 1989 publican un estudio en el cual pacientes con T.O.C. que habían mejorado de sus síntomas tras tratamiento con CMI, tenían una recaída parcial en su mejoría tras tratamiento con metergolina (antagonista no selectivo de los

receptores 5-HT que bloquea 5-HT_{1A}, 5-HT_{1C}, 5-HT_{1D} y 5-HT₂). Este empeoramiento no se producía con la primera dosis del fármaco sino tras cuatro días de tratamiento.

Pigott y cols. en 1991 describieron el bloqueo de los efectos del mCPP con la administración de metergolina una hora antes de la administración del mCPP.

Estos estudios parecen indicar que tras una administración prolongada de IRS, estos pueden provocar una regulación a la baja de la función 5-HT postsináptica.

Estudios sobre las respuestas de Pri, Cor y conductuales al mCPP en los pacientes con T.O.C. no han proporcionado información consensuada que ayude a aclarar la implicación de los mecanismos 5-HT en la patofisiología del T.O.C. (Barr y cols., 1992).

Bastani y cols. en 1990 publican un estudio en el cual se comparan las respuestas endocrinas y conductuales de un grupo de pacientes con T.O.C. (n=17) con un grupo de controles sanos (n=9) tras la administración de un agonista directo de la 5-HT (MK-212). Demostrando que los pacientes con T.O.C. presentaban una respuesta aplanada de Cor pero no de Pri tras la administración del fármaco. No se objetivaron cambios en las respuestas conductuales incluidos los síntomas obsesivos tras la administración de MK-212. Aunque estos resultados estan a favor de la hipótesis de la existencia de una hiposensibilidad de una parte del sistema 5-HT, no apoyan la supuesta idea de una hipersensibilidad conductual ante la estimulación

serotoninérgica o al menos que la modificación de la conducta se debe a la alteración de un tipo específico de receptores 5-HT.

En el momento actual se conocen dos diferencias importantes entre estos dos agonistas (mCPP y MK-212) de la función 5-HT que pueden justificar las diferencias de respuesta encontradas. En primer lugar, el MK-212 se comporta como agonista parcial de los 5-HT₂ mientras que el mCPP se comporta como un antagonista parcial de dichos receptores. Y en segundo lugar el m-CPP presenta afinidad por los receptores 5-HT_{1D} mientras que el MK-212 no la tiene. La existencia de estas diferencias entre las dos sustancias y el hecho que produzcan diferentes efectos sobre los T.O.C. sugieren la posibilidad de la existencia de diferentes subpoblaciones de receptores implicadas en la génesis del T.O.C..

La fenfluramina se encuentra dentro del grupo de fármacos cuya acción principal es estimular la liberación de 5-HT, aunque también inhibe la recaptación de esta en neurona presináptica (Quattrone y cols., 1978). Es un derivado anfetamínico con marcada acción anorexígena. En algunos estudios preclínicos el tratamiento crónico con fenfluramina produce alteraciones asociadas a una hipersensibilidad postsináptica de los receptores (Schechter, 1990). Los dos isómeros, d y l, de la fenfluramina tienen diferentes perfiles de acción, la forma "l" muestra una afinidad por los receptores dopaminérgicos mientras que la forma "d" posee afinidad por los receptores de 5-HT. Habitualmente los estudios de respuesta neuroendocrina y de comportamiento utilizan la preparación mixta racémica (d y l) (Invernizzi y cols., 1986).

Hollander y cols. en 1992 no describieron diferencias en las respuestas de Cor y Pri entre pacientes (n=20) y controles (n=10) tras la administración de una dosis de 60 mg vía oral de fenfluramina.

McBride y cols. en el mismo año publicaron un estudio en el cual no encontraron diferencias entre los pacientes con T.O.C. y un grupo control en la respuesta de Pri.

En ambos estudios la administración de fenfluramina no exacerbó los síntomas obsesivos.

Hewlett y cols. en 1992 describen un aplanamiento de la respuesta de Pri a la estimulación con fenfluramina en mujeres obsesivas.

Lucey y cols. en dos trabajos publicados en 1992 y 1993 respectivamente, estudian la respuesta en varones obsesivos tras estimulación con el isómero "d" fenfluramina, encontrando una disminución de respuesta de Pri.

Lesch y cols. en 1991 publican un estudio de los efectos de la ipsapirona una sustancia con acción selectiva sobre los receptores 5-HT_{1A}, con propiedades agonistas sobre el receptor presináptico y agonista parcial sobre el receptor postsináptico. De esta forma con ipsapirona permiten el estudio de la implicación de este receptor, 5-HT_{1A}, en la fisiopatología del T.O.C.. En un primer trabajo (Lesch y cols., 1991) estudiaron los efectos de la ipsapirona en una muestra de 12 T.O.C. que se encontraban libres de medicación comparándolos con un grupo control de 22 personas. El fármaco produjo hipotermia y un aumento en plasma de Cor y ACTH

aunque no existían diferencias entre el grupo control y los pacientes, sugiriendo que no existían diferencias en la sensibilidad del receptor 5-HT_{1A}. Este mismo grupo evaluó los efectos de la ipsapirona tras tratamiento crónico con un IRS (fluoxetina), encontrando un descenso de la hipotermia así como una disminución de los niveles plasmáticos de Cor y ACTH, postulando la implicación de una hiporrespuesta del receptor 5-HT_{1A} en la eficacia antiobsesiva de los IRS.

La estimulación con l-triptófano, precursor de la 5-HT, ha sido ampliamente utilizada para el estudio de diversos trastornos psiquiátricos. Los mecanismos y receptores implicados en la respuesta neuroendocrina al l-triptófano no están bien aclarados en la actualidad. Diversos estudios sobre los efectos neuroendocrinos asociados con la administración de l-triptófano, v.o. y v.i. (aumento de la Prl y de la hormona del crecimiento (GH)) indican que dichos efectos no están mediados unicamente por el aumento de la transmisión 5-HT (van Praag y cols.,1987; Meltzer y Nash, 1988).

Chamey y cols. en 1988 demostraron un pequeño aumento pero significativo de la Prl como respuesta a la administración v.i. de l-triptófano en 21 pacientes con T.O.C. comparados con un grupo control de 21 sujetos sanos. La respuesta de la GH al l-triptófano v.i. no se diferenció entre los pacientes con T.O.C. y los controles en este estudio.

Delgado y cols. en 1988 publicaron un estudio en el cual analizaban los cambios clínicos producidos en pacientes con T.O.C. tras una deplección de triptófano,

mediante una dieta pobre en este aminoácido y una bebida de aminoácidos desprovista de triptófano. No observaron cambios significativos en la clínica de los pacientes con T.O.C.. En 1990 este mismo grupo publicó los resultados obtenidos tras la deplección de triptófano en pacientes que estaban en tratamiento con IRS (fluvoxamina) sin encontrar tampoco cambios clínicos.

Norman y cols. en 1994 publican un estudio en el cual estudian las respuestas de Prl y Cor a la buspirona (agonista parcial serotoninérgico con acción sobre los receptores 5-HT_{1A}) en 16 pacientes con T.O.C. sin encontrar diferencias al compararlos con el grupo control, sugiriendo que no existen alteraciones de este receptor serotoninérgico en los pacientes con T.O.C..

López-Ibor Alcocer en 1994 utilizando el test de CMI como estímulo serotoninérgico describe la existencia de un aplanamiento en la respuesta hormonal (ACTH, Cor y Prl) en los pacientes con T.O.C. al compararlos con el grupo control. También describe la existencia de un aplanamiento en la respuesta hormonal (principalmente de la ACTH) en los pacientes con T.O.C. con un episodio depresivo asociado al compararlos con aquellos T.O.C. que no presentaban patología afectiva asociada.

López-Ibor Aliño y cols. (1995) encuentran un aumento de la respuesta de Prl, Cor y hormona del crecimiento (GH) tras la estimulación con 12,5 mg de CMI v.i. en pacientes con T.O.C. que no cumplieran criterios DSM-III-r de depresión mayor. No obstante, alguno de los pacientes con T.O.C. estudiados presentaban síntomas depresivos, que fueron evaluados con la MADRS, dividiendo la muestra en tres

grupos clínicos atendiendo a la gravedad de los síntomas depresivos. La respuesta de Prl era diferente en cada uno de los subgrupos, apareciendo muy aplanada en el subgrupo con una mayor puntuación en la MADRS. La secreción de Prl se correlacionó negativamente con la gravedad de la depresión. Concluyendo que los pacientes con T.O.C. con depresión asociada presentan una hiporrespuesta hormonal análoga a la de los enfermos deprimidos en general (López-Ibor y cols., 1988).

4.2.- TECNICAS DE NEUROIMAGEN EN EL TRASTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO.

Los avances de las técnicas de neuroimagen han revolucionado nuestra capacidad de entender la estructura y el funcionamiento cerebral. El trastorno obsesivo-compulsivo es uno de los trastornos psiquiátricos que más ha sido estudiado tanto con las técnicas estructurales (TAC, RM) como con técnicas funcionales (SPECT, PET y RM funcional) en un afán de acercarnos al conocimiento de sus bases fisiopatogénicas que nos permitan un mejor entendimiento del trastorno y así poder mejorar las posibilidades terapéuticas.

El concepto de tomografía por emisión de radionúclidos fué descrito a finales de los años 60 por Kuhl y Edwards. En la actualidad disponemos de dos técnicas basadas en este concepto, la Tomografía por Emisión de Fotón Unico (SPECT) que utiliza como radionúclidos emisores de rayos gamma (p.e.Tecnecio-99m) y la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) que utiliza sustratos o fármacos marcados con radionúclidos emisores de positrones (p.e. 18 Fluor Deoxiglucosa, (18FDG)). Con ambas técnicas es posible estudiar el flujo vascular y con la 18FDG el metabolismo cerebral .

A finales de los años 70 y principios de los 80 la técnica de 18 FDG-PET fué ampliamente utilizada para el estudio funcional de diversas patologías neurológicas como enfermedades vasculares, epilepsia y enfermedades degenerativas cerebrales.

El éxito de la PET en el estudio de la vascularización y el metabolismo cerebral unido a la imposibilidad de utilizar esta técnica en centros sin un ciclotrón dio como resultado el desarrollo de la SPECT que ya había sido utilizada a finales de los años 60 para el estudio vascular cerebral. Desde la introducción de la SPECT de alta resolución, las imágenes obtenidas por ambas técnicas tienen una sensibilidad y definición muy similares. Con la posibilidad de la síntesis de radioligandos emisores tanto de positrones como de fotón único con afinidad específica para determinados neuroreceptores, es posible estudiar la densidad, distribución y grado de ocupación de determinados receptores del sistema nervioso central (SNC).

De más reciente implantación es la Resonancia Magnética Funcional, basado en el fenómeno físico de la resonancia magnética nuclear. La idea de la existencia de contraste en la propia imagen debido a variaciones locales dentro del campo magnético que no son creadas por manipulaciones externas y que dicho contraste está relacionado con la actividad cerebral, nos permite crear imágenes que revelan actividad neuronal en cerebros humanos durante actividades cognitivas, sensitivas o motoras. Esta técnica no es invasiva y presenta una mayor resolución espacial y temporal que otras técnicas de neuroimagen funcional. Se abre en este sentido un amplio campo de investigación que nos permite conocer flujo vascular, metabolismo y sistemas de neurotransmisión implicados en las enfermedades psiquiátricas.

Tuke en 1894, ya expuso la idea de la existencia de unas bases neurológicas en el trastorno obsesivo-compulsivo. Con el transcurrir de los años se ha puesto de manifiesto la clara asociación de los síntomas obsesivos en diversas enfermedades

neurológicas que afectaban fundamentalmente a los ganglios de la base y al lóbulo frontal, estos hallazgos son consistentes con la existencia de un sustrato neurológico patológico. Además, Hollander y cols., en 1990 describen que más de un 90% de los pacientes con TOC tienen "síntomas neurológicos menores", hallazgo que apoya claramente la idea del sustrato neurológico alterado.

Con la creencia de la existencia de alteraciones biológicas en el T.O.C. es fácil entender la masiva utilización de las recientes técnicas de neuroimagen que nos permiten estudiar la estructura y el funcionamiento cerebral (metabolismo y flujo vascular), con el fin de avanzar en la búsqueda de dichas alteraciones.

4.2.1.- TECNICAS DE NEUROIMAGEN ESTRUCTURAL

En ausencia de estudios cerebrales postmortem, no es fácil hablar de la existencia o no de alteraciones estructurales en pacientes con T.O.C. sin patología neurológica primaria, pero los estudios de neuroimagen estructural no revelan evidencias consistentes de alteraciones anatómicas en los pacientes con T.O.C..

4.2.1.1.- Estudios con tomografía axial computerizada (T.A.C.) en el T.O.C..

En los dos estudios iniciales que utilizaron la tomografía axial computerizada (T.A.C.) para medir el cociente ventrículos laterales-cerebro se encontraron resultados contradictorios. Insel y cols., en 1983 no encontraron diferencias en 10 pacientes

adultos con T.O.C. (6 varones y 4 mujeres) comparándolos con 10 sujetos controles sanos, mientras que Behar y cols., en 1984 encontraron un aumento significativo en el cociente ventrículos laterales-cerebro en 16 adolescentes con T.O.C.. En ambos estudios utilizaron un análisis planimétrico para la medida de los volúmenes .

Luxenberg y cols., en 1988 publicaron el primer estudio estructural de la morfología cerebral utilizando esta técnica. Estudiaron 10 pacientes con T.O.C. primario, varones, edad media de 20.7 años que habían iniciado su clínica antes de los 18 años de edad y los compararon con 10 sujetos control sanos. Utilizaron un análisis volumétrico para el estudio de las estructuras anatómicas. Encontraron que el volumen del núcleo caudado en los pacientes era significativamente menor que en los sujetos control, pero que el volumen del núcleo lenticular, tercer ventrículo y ventrículos laterales no diferían entre los dos grupos. Tampoco encontraron asimetrías en las estructuras bilaterales.

Stein y cols., en 1993 realizaron un estudio con T.A.C. en el que compararon pacientes con T.O.C. con puntuaciones elevadas en la escala de signos neurológicos menores, pacientes con puntuaciones bajas en dicha escala y sujetos control. Fueron estudiadas tres regiones de interés núcleo caudado, núcleo lenticular y ventrículos laterales a fin de estudiar posibles diferencias anatómicas entre los grupos. El análisis volumétrico cuantitativo fué el utilizado para el análisis de las imágenes. Los pacientes con puntuación alta en la escala de signos neurológicos menores presentaban un volumen ventricular (expresado como porcentaje del volumen intracraneal total) significativamente mayor en comparación con los pacientes con baja puntuación de

signos neurológicos menores y con el grupo control. No encontraron diferencias significativas en el núcleo caudado ni en el núcleo lenticular entre los tres grupos.

4.2.1.2- Estudios con resonancia magnetica en el T.O.C.

Weilburg y cols. en 1989, publicaron un caso de un paciente con disfunción cerebral en la infancia que presentaba además de una clínica neurológica atípica, síntomas obsesivo-compulsivos. El estudio con RM puso de manifiesto descenso importante en el volumen de la cabeza del núcleo caudado izquierdo, aumento del volumen del ventrículo lateral izquierdo y anomalías en el putamen.

Garber y cols., en 1989 estudiaron un grupo de 32 pacientes con T.O.C. (20 varones y 12 mujeres) con una edad media de 35 años comparándolos con 14 sujetos controles (9 varones y 5 mujeres) con una edad media de 34 años. Algunos pacientes estaban tomando clomipramina (19) y otros estaban libres de medicación (13), no sufrían ninguna enfermedad neurológica ni psiquiátrica, incluyendo la depresión. La muestra fue dividida atendiendo a dos criterios clínicos, la existencia de historia familiar de T.O.C. y la utilización o no de medicación en los pacientes. Aunque no hicieron estudios cuantitativos estructurales consistentes, sí encontraron un aumento del T1 (tiempo de relajación de la magnetización longitudinal) para la sustancia blanca del lóbulo frontal derecho al comparar a los pacientes con el grupo control, y que los pacientes tenían una mayor diferencia entre derecha-izquierda T1 para la sustancia blanca del lóbulo frontal. La diferencia entre la derecha-izquierda T1 en la corteza órbito-frontal estaba positivamente correlacionada con la severidad de los síntomas en los pacientes sin medicación y en los pacientes con historia familiar de trastorno

obsesivo-compulsivo. No encuentran diferencias significativas en el resto de estructuras estudiadas, caudado, núcleo lenticular, corteza frontal dorsolateral, cíngulo anterior y lóbulo temporal. Estos hallazgos pueden reflejar la heterogeneidad del grupo diagnosticado de T.O.C., dentro del cual pueden existir marcadas diferencias en la sustancia blanca del lóbulo frontal y de la corteza órbito-frontal.

Kellner y cols., en 1991 estudiaron con RNM una muestra de 12 pacientes T.O.C y los compararon con 12 controles sanos. No encontraron diferencias estadísticamente significativas en el núcleo caudado, cuerpo calloso y grosor del cíngulo. Aunque sí parecía existir una tendencia hacia el aumento de la cabeza del núcleo caudado izquierdo en ambos grupos.

Aylward y cols., en 1991 estudiaron el cociente del volumen de ambos núcleos caudados como medida del volumen del núcleo caudado. No encontraron diferencias significativas entre los pacientes con T.O.C. y el grupo control.

En un estudio realizado en 1991 por Scarone y cols., midiendo con RM el volumen de la cabeza del núcleo caudado en 20 pacientes con T.O.C. (en tratamiento farmacológico con inhibidores de la recaptación de serotonina) y en 16 sujetos control sanos, encontraron un aumento significativo del volumen de la cabeza del núcleo caudado derecho en el grupo de los pacientes en comparación con el grupo control. Encontraron diferencias entre el volumen del núcleo caudado derecho e izquierdo en el grupo control con un volumen mayor en el núcleo izquierdo. No hallaron diferencias

significativas entre el núcleo derecho e izquierdo en el grupo de los pacientes con T.O.C..

En 1993, Calabrese y cols., estudiaron la existencia de anomalías estructurales en el núcleo caudado en los pacientes con T.O.C. mediante la utilización de la intensidad de la señal. Para ello utilizaron la misma muestra utilizada por su grupo de trabajo en el estudio publicado por Scarone y cols. en 1991, que constaba de 20 pacientes (8 varones y 12 mujeres) y un grupo control de 14 sujetos (8 varones y 6 mujeres). Los pacientes presentaban una asimetría en el cociente de la intensidad de señal, con un aumento en el núcleo caudado izquierdo que tenía valores significativamente mayores que el derecho. Esta asimetría no fué encontrada en el grupo control.

Breiter y cols., en 1994 publican un estudio de 6 pacientes (mujeres) con T.O.C. y 8 sujetos control sanos (mujeres) emparejadas en edad, lateralidad y educación. Solamente uno de los pacientes estaba sin medicación y dos de ellos tenían depresión mayor que se había iniciado después del T.O.C.. Estudiaron el volumen retrocalloso (corteza, sustancia blanca y ventrículos laterales) y el área del cuerpo calloso en ambos grupos. Todas las medidas de los volúmenes retrocallosos presentaban un descenso en los pacientes en el lado derecho comparándolos con los controles. También existía un descenso en la sustancia blanca retrocallosa en los pacientes.

Robinson y cols., en 1995 estudiaron una muestra de 26 pacientes (14 varones y 12 mujeres) y un grupo control de 26 sujetos sanos (16 varones y 10 mujeres). Con una duración media de la enfermedad de 13.6 años antes del estudio, 22 de los pacientes y 21 de los sujetos control eran diestros. Analizaron las siguientes áreas: corteza prefrontal, núcleo caudado, ventrículos laterales y tercer ventrículo y el cerebro en su globalidad. Los resultados encontrados fueron que los pacientes tenían un núcleo caudado significativamente menor que los controles, pero no diferían en otras estructuras analizadas. No encontraron correlaciones significativas entre la duración o la severidad de los síntomas.

Aylward y cols., en 1996 publican un trabajo en el cual examinan el volumen del núcleo caudado y del putamen mediante RM, en 24 pacientes con inicio del T.O.C. en la edad adulta y un grupo control de 21 sujetos emparejados en edad, raza, nivel de educación y sexo. Los pacientes estaban relativamente libres de tics. No observaron diferencias estructurales entre los pacientes y el grupo control. En el mismo artículo hacen un meta-análisis de los artículos de neuroimagen funcional publicados en la literatura y no encuentran resultados consistentes que apoyen la existencia de alteraciones en el núcleo caudado.

En 1996, Jenike y cols., publican un estudio de 10 pacientes (10 mujeres) y 10 sujetos control (10 mujeres) emparejados en edad, peso, educación e inteligencia verbal. Estudiaron diversas estructuras cerebrales incluyendo hemisferios cerebrales, corteza cerebral, diencéfalo, núcleo caudado, putamen, *globus pallidus*, hipocampo, amígdala, tercer y cuarto ventrículos, cuerpo calloso, opérculo y cerebelo. También

estudiaron las diferencias existentes entre las distintas regiones del neocortex, incluyendo área precallosa, área pericallosa (anterior y posterior) y retrocallosa. La sustancia blanca también fué evaluada. Cuando se comparan individualmente las diferentes regiones cerebrales, los pacientes con T.O.C. presentan menos sustancia blanca en áreas pericallosas pósteroinferior, retrocallosas y en cerebelo. La única estructura de sustancia gris que presenta diferencias significativas es el opérculo, que es mayor en los pacientes que en el grupo control. La severidad de la clínica y las alteraciones en la memoria no-verbal se correlacionan positivamente con el volumen opercular. Estos hallazgos sugieren alteraciones estructurales ampliamente distribuidas en los pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo.

4.2.2.- ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN FUNCIONAL

Los estudios con la tomografía por emisión de positrones (PET) y la tomografía por emisión de fotón único (SPECT) han descrito alteraciones en el flujo cerebral sanguíneo y en el metabolismo cerebral en los pacientes con T.O.C. en comparación con los controles. La mayoría de estos trabajos han tratado de estudiar estos parámetros funcionales en una situación de reposo en los pacientes, aunque en los últimos años se han desarrollado estudios durante la exacerbación de los síntomas obsesivos tanto farmacológicamente como mediante exposición "in vivo" a los estímulos desencadenantes de la clínica. Otros estudios han tratado de identificar cambios en el flujo o metabolismo cerebral con el tratamiento, en un intento de correlacionar cambios funcionales con cambios clínicos que nos puedan orientar

sobre patrones de activación diferentes en pacientes que responderán a un determinado fármaco y aquellos otros que no responderán.

4.2.2.1.- Estudios con PET en el trastorno obsesivo-compulsivo

En 1987 Baxter y cols., publicaron el primer trabajo con PET (utilizando como marcador 18 fluor desoxiglucosa (18-FDG)) en pacientes con T.O.C. en el cual comparaban la tasa metabólica de 14 pacientes con T.O.C., 14 pacientes con depresión unipolar y 14 sujetos control sanos. Los pacientes con T.O.C. y los que sufrían depresión unipolar no diferían significativamente en los niveles de ansiedad, tensión y depresión. Dentro del grupo de los trastornos obsesivo-compulsivo 9 pacientes cumplían criterios diagnósticos DSM-III de depresión mayor durante el estudio y 5 de ellos recibían medicación neuroléptica, antidepresiva o ansiolítica. Encontraron un aumento significativo del metabolismo en el grupo de pacientes con T.O.C., en comparación con los pacientes con depresión unipolar y con el grupo control, en núcleo caudado derecho e izquierdo y en el *gyrus orbitalis* izquierdo y derecho. Cuando se estudiaron como grupo de pacientes los T.O.C. que no recibían medicación seguían apareciendo diferencias significativas entre el grupo de pacientes y los otros dos grupos en el núcleo caudado bilateralmente y en el *gyrus orbitalis* en el hemisferio izquierdo. El cociente entre el consumo de glucosa entre el *gyrus orbitalis* izquierdo y el hemisferio ipsilateral mostraban un aumento significativo al comparar el grupo de pacientes con T.O.C. y el grupo control de sujetos sanos. Estas diferencias no se hallaron en el lado derecho ni en comparación con los pacientes con depresión

unipolar. 10 de los pacientes con T.O.C. participaron en un estudio abierto con trazodona, asociándole en ocasiones un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO) a dicho tratamiento. Aunque en el estado basal de reposo el cociente entre el núcleo caudado y hemisferio ipsilateral no presentaba diferencias, en los pacientes que respondieron favorablemente al tratamiento dicho cociente experimentó un aumento significativo bilateralmente.

En 1988 este mismo grupo de trabajo publicó un estudio en el cual se comparaban un grupo de 10 pacientes (5 varones y 5 mujeres) con T.O.C. sin depresión con un grupo control de 10 sujetos sanos emparejados en sexo y edad. Los pacientes tenían una evolución clínica mínima de 1 año y no cumplían criterios DSM-III de trastorno afectivo. Los pacientes habían estado sin medicación al menos 2 semanas antes de la exploración con PET (18-FDG), la prueba se realizó sin estimulación. Los resultados encontrados fueron que los pacientes mostraban un aumento significativo del metabolismo total de los hemisferios, del *gyrus orbitalis* y de las cabezas del núcleo caudado bilateral y de la ratio *gyrus orbitalis*-hemisferio ipsilateral bilateral en comparación con el grupo control. No encontraron diferencias significativas en el estudio por sexo.

Nordahl y cols., en 1989 estudiaron 8 pacientes con T.O.C. no deprimidos que no estaban recibiendo medicación y los compararon con 30 sujetos control sanos. Estudiaron sesenta áreas cerebrales durante la realización de un estimulación auditiva encontrado hiperactivación en la corteza orbital derecha y en la orbital anterior izquierdo. No encontraron diferencias en el núcleo caudado. Conforme con

estos resultados y a estudios animales estos autores postulan la implicación del cortex orbitofrontal en la habituación, extinción e inhibición de respuesta y que alteraciones a este nivel podrían producir síntomas clínicos similares al T.O.C..

Swedo y cols., en 1989 estudiaron con PET (18-FDG) una muestra de 18 pacientes (9 varones y 9 mujeres) diagnosticados de T.O.C. cuya enfermedad había comenzado cuando eran menores de 15 años. No cumplían criterios de depresión mayor y en el momento de la prueba no recibían medicación alguna. Nueve de ellos tenían historia previa de episodios depresión mayor y 9 de trastorno de ansiedad. El grupo de pacientes con T.O.C. mostró un aumento del metabolismo en la corteza orbitofrontal izquierda, en el área sensorial motora derecha y bilateralmente en las regiones prefrontal y cíngulo anterior en comparación con el grupo control. El cociente de la actividad regional en relación con la media de la actividad cortical de sustancia gris reflejaba aumento significativo en el grupo de pacientes en el área prefrontal derecha y en el cíngulo anterior izquierdo. La actividad en la corteza orbitofrontal derecha y en el cíngulo anterior derecho se correlacionaba positivamente con la falta de respuesta al tratamiento farmacológico y con la severidad clínica.

Baxter y cols., en 1989 estudiaron mediante la PET (18-FDG) el metabolismo cerebral de 10 pacientes con depresión unipolar, 10 pacientes con depresión bipolar, 10 pacientes con T.O.C. con depresión secundaria, 14 pacientes con T.O.C. sin depresión mayor y un grupo control de 12 sujetos sanos todos ellos libres de medicación, diestros y emparejados en sexo y edad. El metabolismo de las diferentes áreas fué normalizado por el metabolismo del hemisferio correspondiente.

Encontraron que los pacientes con depresión primaria tenían un descenso significativo del metabolismo en la corteza prefrontal dorsal anterolateral izquierda (CPFA) al compararlos con el grupo control y con los pacientes con T.O.C. sin depresión. Los pacientes con T.O.C. y depresión secundaria presentaban un descenso significativo en CPFA en comparación a los pacientes con T.O.C. sin depresión. No encontraron diferencias significativas en el lado derecho.

Benkelfat y cols., en 1990 realizaron un estudio con PET (18-FDG) en 8 pacientes obsesivos para observar las variaciones producidas en la actividad metabólica cerebral tras el tratamiento farmacológico. Realizaron dos estudios con PET, uno antes de recibir tratamiento y otro después del mismo. Los resultados hallados fueron una disminución del metabolismo en la corteza orbitofrontal y en el núcleo caudado izquierdo, y un aumento de actividad en el núcleo lenticular derecho tras el tratamiento. Los pacientes respondedores a la medicación presentaban un descenso de actividad en el núcleo caudado izquierdo en comparación con los no respondedores.

Zohar y cols., en 1989 realizaron un estudio con el fin de estudiar la relación existente entre ansiedad y flujo sanguíneo cerebral. Para ello estudiaron un grupo de 10 pacientes con T.O.C. que estaban libres de medicación, con una duración media de la enfermedad de 14 años, eran diestros en su mayoría y presentaban ideas obsesivas de contaminación y compulsiones de lavado. Fueron estudiados en tres condiciones diferentes, en reposo, con estimulación mediante la imaginación y exposición en "vivo" a los estímulos fóbicos. Los resultados hallados reflejaban un aumento significativo

del flujo durante la estimulación con la imaginación solamente en la corteza temporal y un descenso significativo durante la exposición en vivo en todas las áreas corticales siempre comparando los resultados tras estimulación con los valores en reposo (sin estimulación). Es decir, durante la condición asociada a una mayor ansiedad, mayor intensidad de los síntomas obsesivos y un mayor aumento de los parámetros de función autonómica encontraron los menores niveles de flujo sanguíneo cerebral.

Martinot y cols., en 1990 publicaron un estudio con PET (18-FDG) de 16 pacientes (7 varones y 9 mujeres) con T.O.C. que no estaban deprimidos y los compararon con 8 sujetos control sanos realizando el estudio en situación de reposo. 10 de los pacientes recibían medicación neuroléptica, antidepresiva o ansiolítica en el momento de la prueba. El tiempo de evolución medio de la enfermedad era de 18 años. Todos los pacientes eran diestros. Los resultados obtenidos mostraban una disminución en la actividad absoluta de todas las áreas cerebrales estudiadas. Cuando evaluaron los resultados normalizando los resultados absolutos con la activación global de la corteza cerebral, encontraron una disminución de la actividad de la corteza prefrontal lateral, sin encontrar diferencias en el resto de regiones estudiadas. No encontraron diferencias entre el grupo de pacientes que recibían medicación y los que estaban libres de fármacos.

Baxter y cols., en 1992 utilizaron la PET para evaluar los cambios producidos en pacientes con T.O.C. tras recibir tratamiento con Fluoxetina (60-80 mg/día) o terapia conductual, durante 10 semanas. Estudiaron dos grupos de nueve pacientes que recibían cada uno de los tratamientos, todos tenían una evolución de la enfermedad

de al menos un año, muchos de los pacientes tenían historia anterior de trastorno afectivo aunque en el momento del estudio se encontraban eutímicos y un grupo control de 4 sujetos sanos. Para evaluar el metabolismo cerebral regional utilizaron los valores de cada área de interés normalizada por el metabolismo en el hemisferio ipsilateral. En los pacientes respondedores (7 de los que recibían tratamiento farmacológico y 6 de ellos estaban en terapia conductual) había un descenso significativo del metabolismo en la cabeza del núcleo caudado derecho en comparación con la determinación pretratamiento. Estas diferencias significativas también aparecían al comparar el grupo de los respondedores con los pacientes no respondedores y con el grupo control, en los cuales no hubo cambios de la determinación basal. La actividad de la corteza orbitofrontal derecha se correlaciona positivamente con el núcleo caudado y el tálamo ipsilaterales.

En ese mismo año, 1992, Swedo y cols. publicaron un estudio con características similares al desarrollado por el grupo de Baxter, estudiaban los cambios producidos por la medicación en el metabolismo cerebral medido con PET (18-FDG). Para ello utilizaron una muestra de 13 pacientes (6 varones y 7 mujeres) diagnosticados de T.O.C. y les realizaron dos PET uno inicial y otro tras tratamiento farmacológico durante al menos un año con clomipramina (CMI, 8 pacientes), fluoxetina (2 pacientes) y tres de ellos no recibieron tratamiento. Todos los pacientes suspendieron la medicación dos semanas antes del segundo PET. Hubo una mejoría significativa de los síntomas al inicio que se acompañó de un descenso significativo en el metabolismo cerebral de la corteza orbitofrontal bilateral normalizada por el metabolismo cortical global. Entre los pacientes tratados el descenso del metabolismo

en la corteza orbitofrontal se correlacionaba directamente con la mejoría en las escalas de severidad de los síntomas obsesivos.

Azari y cols. en 1993 utilizaron los datos del estudio anterior de Swedo y realizaron un análisis de regresión múltiple de los datos recogidos con PET de 10 pacientes con T.O.C. antes y después de recibir tratamiento con inhibidores de la recaptación de la serotonina con la idea de encontrar diferencias entre los pacientes y un grupo control. El grupo control fue dividido en dos subgrupos de 18 y 22 sujetos respectivamente. Ellos encontraron un aumento del metabolismo en los pacientes antes de recibir tratamiento y el grupo control en seis regiones de interés: prefrontal derecho, orbitofrontal izquierdo, cíngulo anterior izquierdo, caudado derecho, tálamo derecho y región paracentral izquierda. Los que posteriormente fueron clasificados como respondedores presentaban un aumento del metabolismo en la corteza orbitofrontal izquierda, región paracentral izquierda y lóbulo temporal medio derecho; los no respondedores presentaron un incremento del metabolismo cerebral en el cíngulo anterior izquierdo.

Al estudiar los pacientes después de recibir tratamiento y compararlos con el grupo control, los primeros mostraban un incremento de metabolismo solamente en dos regiones, ínsula izquierda y cerebro medio ("midbrain"). Los pacientes respondedores tenían un aumento solamente en el cerebro medio y los no respondedores mostraron un aumento del metabolismo en lóbulo parietal inferior derecho y en el tálamo izquierdo. Una vez estudiado el metabolismo cerebral antes y después del tratamiento realizaron una regresión múltiple y un análisis discriminante de los datos, con la intención de encontrar patrones de activación que diferenciase a los pacientes con

T.O.C. de los sujetos sanos y a los pacientes respondedores a tratamiento con IRS de los que no responderán a dicha medicación. Antes del tratamiento la función discriminante englobando los datos del metabolismo del lobulo parietal, área sensorial y motora y áreas cerebrales centrales, clasificaron a 8 de los 10 pacientes como tales y después del tratamiento 7 de los pacientes fueron clasificados como controles (en su mayoría respondedores).

Antes del tratamiento el análisis discriminante de los ganglios de la base, tálamo, regiones límbicas y corteza de asociación y sensorial, distinguieron al 67% de los respondedores y el 75% de los no respondedores del grupo control. Después del tratamiento todos los respondedores fueron clasificados como controles y el grupo de los no respondedores permaneció invariable.

Rauch y cols. en 1994 publicaron un estudio con PET tras exacerbación de los síntomas en un grupo de 8 (5 varones y 3 mujeres) con T.O.C., diestros no deprimidos y con varios años de evolución de la enfermedad. 6 de ellos presentaban obsesiones de contaminación, uno presentaba obsesiones violentas y el otro paciente tenía obsesiones de comprobación. Todos fueron estudiados en reposo, mientras respondían a un estímulo inocuo, y durante la exacerbación de los síntomas mediante la exposición a un estímulo que provocaba la aparición de los síntomas. Los resultados mostraron un aumento de la actividad durante la provocación de los síntomas obsesivos en el núcleo caudado derecho, cíngulo anterior izquierdo y en la corteza orbitofrontal bilateral.

En 1994, McGuire y cols., estudiaron el flujo sanguíneo cerebral con PET (^{15}O) H_2O en cuatro pacientes con T.O.C. de larga evolución, diestros, y sin medicación en el momento del estudio (aunque tres de ellos habían recibido tratamientos previos sin responder a ellos). En todos predominaban los rituales de limpieza y las obsesiones de contaminación. Los pacientes fueron estudiados en doce ocasiones en la misma sesión, en cada estudio el paciente se exponía a un determinado estímulo contaminante diferente que habían clasificado previamente según la intensidad de la necesidad de ritualizar que les producían. La relación entre la intensidad de los síntomas y el flujo sanguíneo cerebral fué estudiado en el grupo e individualmente en cada paciente. Encontraron correlaciones positivas en el grupo entre la intensidad de los síntomas y el flujo sanguíneo cerebral para la circunvolución frontal inferior, núcleo caudado, putamen, *globus pallidus* y tálamo del hemisferio derecho y con el hipocampo izquierdo y cíngulo posterior izquierdo. También encontraron correlaciones negativas en la corteza prefrontal superior derecha y en en área de unión temporo-parietal, particularmente en el lado derecho. Ellos postularon que el aumento de metabolismo en la corteza orbitofrontal, neocórtex, *globus pallidus* y tálamo estarían relacionadas con la necesidad de ritualizar mientras que la hiperactividad en hipocampo y cíngulo posterior estaría relacionada con la ansiedad acompañante.

Perani y cols. en 1995 realizan un estudio mediante PET (^{18}F -FDG) en 11 (3 varones y 8 mujeres) pacientes con T.O.C., con una evolución de la enfermedad mayor de un año, que se encontraban libres de medicación y sin historia de enfermedad afectiva, para evaluar el metabolismo cerebral antes y después del tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) comparándolos con un grupo control de 15 (11 varones y 4 mujeres) sujetos sanos. Los resultados de cada área

fueron normalizados por el metabolismo global del hemisferio correspondiente. Los pacientes presentaban un aumento de metabolismo en el cíngulo anterior, medio y posterior bilateral, en el tálamo y en el putamen al compararlos con el grupo control. De los 11 pacientes evaluados en un principio, 9 de ellos fueron estudiados en una segunda ocasión después de recibir tratamiento farmacológico hallándose un descenso del metabolismo en el cíngulo anterior, medio y posterior, cambios que estaban positivamente correlacionados con un descenso en la severidad de la clínica obsesiva medida con la Y-BOCS.

Hollander y cols. en 1995 utilizaron un agonista parcial de la serotonina, m-clorofenil-piperacina (mCPP), para exacerbar los síntomas obsesivos en un grupo de 14 pacientes (12 varones y 2 mujeres) con T.O.C., libres de medicación, no deprimidos, con una larga evolución de los síntomas obsesivos. Encontraron que los 7 pacientes respondedores a la exacerbación sintomática con el mCPP tenían un incremento significativo del flujo cortical global en relación a los 7 pacientes que no respondían al mCPP. La existencia de pacientes respondedores y no respondedores reafirma la creencia de la heterogeneidad de la función serotoninérgica dentro del T.O.C.

4.2.2.2.- Estudios con SPECT en el trastorno obsesivo compulsivo

Machlin y cols. en 1991 estudiaron SPECT una muestra de 10 pacientes con T.O.C. comparándola con un grupo control de 8 sujetos sanos. Los pacientes estaban sin medicación, tenían una evolución de su enfermedad de años y uno de ellos

presentaba tics. Estudiaron dos regiones cerebrales: La región medial-frontal (que incluye corteza prefrontal y cíngulo) y la corteza orbitofrontal. Los resultados fueron normalizados por el valor de la captación cortical global. Encontraron una hiperactividad en los T.O.C. en la región medial-frontal, aunque no encontraron diferencias en la corteza orbitofrontal. También observaron una correlación negativa entre los valores de la escala de ansiedad y en flujo sanguíneo en el área medial-frontal.

Este mismo grupo de trabajo (Hoehn-Saric y cols.,1991) publicó en ese año un estudio de 6 pacientes con T.O.C. en el cual comparaban el flujo sanguíneo cerebral antes y después de recibir tratamiento con Fluoxetina (dosis entre 80 mg / 5 pacientes y 100 mg / 1 paciente) durante 4 meses. Los valores de las regiones estudiadas se normalizaron con el flujo cerebral cortical total. Encontraron una disminución significativa del flujo cerebral en la región medial-frontal y un aumento no significativo en la corteza orbitofrontal izquierda, y una disminución de los síntomas obsesivos y de la ansiedad.

Rubin y cols. en 1992 estudiaron una muestra de 10 varones que padecían T.O.C. comparándolos con un grupo control de 10 varones sanos emparejándolos en edad, sexo y nivel educacional. Ninguno de los pacientes con T.O.C. sufría depresión y todos estaban libres de medicación. Tuvieron en cuenta la lateralidad y la posibilidad de ser fumadores. El estudio lo realizaron con SPECT y utilizaron dos radioligandos diferentes Xenon 133 y Tecnecio 99m HMPAO para evaluar y flujo vascular cerebral. No encontraron diferencias significativas entre ambos grupos cuando la evaluación

del flujo vascular se realizó con Xenon 133, aunque encontraron una correlación positiva entre flujo sanguíneo cerebral y severidad del trastorno obsesivo-compulsivo mediante la Escala de Yale Brown para obsesión y compulsión (Y-BOCS). Al analizar los resultados obtenidos con Tc99m-HMPAO, normalizados por la actividad del cerebelo, encontraron un aumento de actividad cortical, especialmente del cortex parietal dorsal bilateral, corteza frontal posterior izquierda y de la corteza orbitofrontal bilateral. También hallaron un descenso significativo en la actividad de la cabeza del núcleo caudado bilateral, sin encontrar diferencias significativas en tálamo y putamen.

Adams y cols. en 1993 estudiaron mediante SPECT (Tc99m-HMPAO) una muestra de 11 (6 varones y 5 mujeres) pacientes con T.O.C. comparándolos con una población control. Todos los pacientes en el momento de la prueba se encontraban con síntomas activos a pesar de estar en tratamiento farmacológico durante la realización de la SPECT con inhibidores de la recaptación de la serotonina (9 de los pacientes estaban recibiendo CMI (v.o ó i.v) y los otros dos recibían Fluoxetina). De los pacientes 8 presentaban una perfusión asimétrica, 6 de ellos presentaban una hipoperfusión en los ganglios de la base izquierdos y 2 en el lado derecho, siendo normales tres de ellos. Uno de los pacientes que no presentaba una perfusión alterada se trataba de un paciente de 17 años con poco tiempo de evolución de sus síntomas.

Edmonstone y cols. en 1994 estudiaron con SPECT (Tc99m-exametazine), una muestra de 12 pacientes (7 varones y 5 mujeres) con T.O.C. comparándolos con 12 pacientes con depresión mayor y con un grupo control de 12 sujetos sanos. Los tres grupos fueron emparejados en edad, sexo y nivel de educación. De los pacientes con

T.O.C. 10 estaban en tratamiento farmacológico con antidepresivos (inhibidores de la recaptación de la serotonina) y uno de ellos con Litio. También 10 de los pacientes con depresión mayor estaban en tratamiento con antidepresivos. Los resultados fueron expresados en relación a la captación de la corteza occipital-calcarina y mostraban un descenso significativo en los ganglios de la base (caudado derecho y putamen bilateral) de los pacientes con T.O.C. al compararlos con el grupo control y con los pacientes deprimidos.

Simpson y Baldwin en 1995 describieron el caso de un paciente que presentó a los 71 años de edad y de inicio brusca un T.O.C. asociado a un infarto cerebral parietal inferior derecho, sin otros signos neurológicos. El SPECT determinó la existencia de hipoperfusión en los ganglios de la base izquierdos y en lobulo temporal añadido a la zona infartada.

Lucey y cols. en 1995 analizaron una muestra de 30 pacientes (17 varones y 13 mujeres) que padecían T.O.C. en estado de reposo comparándolos con 30 sujetos control emparejados en edad, sexo y lateralidad. De los 30 pacientes 8 estaban en tratamiento farmacológico. La evolución media de los síntomas era de 13 años. Los pacientes evidenciaron una disminución del flujo vascular regional en siete regiones de interes: Tálamo derecho, núcleo caudado derecho, corteza frontal superior derecha e izquierda, corteza frontal inferior derecha, corteza temporal izquierda y corteza parietal izquierda. Estos resultados no eran debidos a una disminución generalizada de la perfusión cerebral de los pacientes. Los resultados no variaban

cuando se excluían del estudio los pacientes que estaban en tratamiento farmacológico durante la prueba.

4.2.2.3.- Estudio con RMf en el trastorno obsesivo-compulsivo

Breiter y cols. en 1996 estudiaron con Resonancia Magnética Funcional (RMf) una muestra de 10 pacientes con T.O.C. comparándolos con un grupo control de 5 sujetos sanos durante condiciones de reposo y tras estimulación. Los pacientes no padecían ningún otro trastorno psiquiátrico, 9 de los 10 pacientes con T.O.C. estaban recibiendo tratamiento farmacológico antiobsesivo, y todos tenían una evolución de más de un año de la enfermedad. Encontraron activación tras la estimulación, en un 70% de los pacientes con T.O.C., en la corteza orbitofrontal medial, lóbulo frontal lateral, lóbulo temporal anterior, cíngulo anterior, corteza insular así como también en núcleo caudado, núcleo lenticular y amígdala.

Tras revisar los artículos de neuroimagen estructural y funcional publicados en la literatura en los últimos años observamos que los resultados aparecidos son contradictorios. Los estudios estructurales revelaron en un principio, y de una forma inconsistente, la existencia de una disminución del volumen del núcleo caudado, hallazgo que no ha podido ser verificado en los trabajos más recientes (Aylward y cols., 1996; Jenike y cols., 1996). En los primeros estudios de neuroimagen funcional (PET) se postuló la existencia de una hiperactividad en los ganglios basales en el T.O.C. (Baxter y cols., 1988; Baxter y cols., 1992), pero posteriores estudios (PET y

SPECT) no han confirmado la existencia de una hiperactividad en los ganglios de la base en el T.O.C.. De esta forma, diversos estudios han descrito la existencia de un descenso de actividad en los ganglios de la base al compararlos con sujetos control en situación de reposo (Martinot y cols.,1990; Rubin y cols.,1992; Edmonstone y cols.,1994; Lucey y cols.,1995; Aylward y cols.,1996).

Aunque son varios los trabajos de neuroimagen funcional (PET y SPECT) que encuentran una hiperactividad, en reposo y tras estimulación, en el lóbulo frontal, ya sea en la corteza orbitofrontal, cíngulo anterior o corteza prefrontal, (Baxter y cols.,1987; Nordahl y cols.,1989; Swedo y cols.,1989; Machlin y cols.,1991; Rubin y cols.,1992; McGuire y cols.,1994; Rauch y cols.,1994), también son varios los trabajos que no encuentran diferencias, o bien describen una disminución de la actividad en esta región (Zohar y cols., 1989; Martinot y cols.,1990; Machlin y cols.,1991; McGuire y cols., 1994; Lucey y cols., 1995).

La naturaleza heterogénea de este trastorno y la existencia de evidentes e importantes diferencias metodológicas en los trabajos publicados, son dos factores que pueden influir en la inconsistencia de estos resultados.

HIPOTESIS

5.- HIPOTESIS

Tras la revisión de los trabajos publicados en la literatura sobre pruebas biológicas (neuroimagen funcional cerebral y pruebas de estimulación de la función serotoninérgica) no parece existir un consenso entre los resultados obtenidos. Nuestra idea es que deben existir muchos factores dependientes de los pacientes y de la propia enfermedad (heterogeneidad clínica) que influyen de una forma importante en los resultados obtenidos. El conocer la influencia real de estos factores en los resultados de las pruebas biológicas es de suma importancia a la hora de establecer teorías explicativas de los mecanismos fisiopatogénicos implicados en el T.O.C..

Vamos a estudiar la influencia que determinados factores, como son la comorbilidad de depresión y de trastorno de tics, el tiempo de evolución de la enfermedad, la historia previa de tratamientos farmacológicos y las características clínicas del propio trastorno, producen en los resultados del estudio del flujo sanguíneo cerebral mediante la utilización de la SPECT y en el test de Clomipramina (CMI).

De tal forma que si demostramos la influencia de alguno de estos factores en los resultados de dichas pruebas podremos justificar en gran medida el porqué de los resultados inconsistentes aparecidos muchos de esos estudios, así como podremos describir patrones de activación cerebral y de función serotoninérgica propios de cada subgrupo de T.O.C. adentrándonos en el conocimiento de las bases fisiopatogénicas del T.O.C. y sentando las bases para posteriores estudios.

1) La existencia dentro del T.O.C. de un patrón clínico caracterizado por obsesiones impulsivas, que se diferencia claramente de los síntomas obsesivos clásicos, pudiera determinar la existencia de diferentes patrones de vascularización cerebral y de alteraciones en la función serotoninérgica.

2) La comorbilidad de episodios depresivos y de tics motores asociados al propio T.O.C. pueden modificar los resultados de las pruebas biológicas. Valorando la posibilidad de que los pacientes con T.O.C. que presenten dichas asociaciones tengan unas bases biológicas diferentes que los pacientes con T.O.C. puros.

3) La propia evolución de la enfermedad puede producir alteraciones en los patrones de flujo vascular y en la función serotoninérgica. Si esto sucede podremos saber cuales son las alteraciones primarias del T.O.C. y cuales son secundarias a la degeneración evolutiva.

4) La historia personal de tratamientos farmacológicos previos al estudio puede determinar la existencia de diferentes patrones de vascularización cerebral y de función serotoninérgica, que serían propios de la acción farmacológica y que serían independientes de las posibles alteraciones del T.O.C..

MATERIAL Y METODOS

6.- MATERIAL Y METODOS

6.1- CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para el diseño de este trabajo se cumplieron los criterios del Código Deontológico Médico Español, la Declaración de Helsinki respecto a los test en humanos (guía de recomendaciones a Doctores en Medicina para la investigación biomédica en humanos, adaptada de la 29 Asamblea Médica, Tokio, Japón, 1975) y la declaración de Hawaii de la Asociación Mundial de Psiquiatría.

Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado, ante testigo, para su participación en el estudio. La firma del mismo se refería a la realización de la prueba de la CMI; características, duración y posibles efectos secundarios.

6.2- CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- 1) Pacientes ambulatorios o ingresados que cumplieron criterios DSM-III-r y CIE-10 para el trastorno obsesivo-compulsivo.
- 2) Ser mayor de edad (un varón de 16 años fué incluido en el estudio con consentimiento paterno).

3) Nivel cultural y grado de comprensión suficiente para poder realizar la entrevista y las exploraciones diagnósticas.

4) Los pacientes estuvieron sin tratamiento al menos durante 15 días antes de las pruebas si previamente estaban en tratamiento con antidepresivos tricíclicos o con inhibidores de la recaptación de la serotonina (este periodo fue de 30 días si el tratamiento previo era de fluoxetina). El periodo de lavado para neurolépticos, hipnóticos y ansiolíticos era de 7 días y durante este periodo de lavado solo podían recibir tratamiento con diacepán 10 mg/día.

6.3- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- 1) Mujeres embarazadas
- 2) Pacientes que sufrían enfermedades sistémicas graves (Patología neurológica, cardiorrespiratoria, endocrina, hepática, renal, hematológica).
- 3) Pacientes con retraso mental o antecedentes de epilepsia.
- 4) Antecedentes de alergias graves.
- 5) Historia reciente (menos de un año) de abuso de drogas (incluyendo alcohol), según criterios DSM-III-r y CIE-10.

6) Antecedentes de esquizofrenia o trastorno afectivo bipolar.

7) Antecedentes de cirugía del SNC.

8) Comorbilidad de trastorno mental orgánico.

Estos criterios fueron repartidos entre los psiquiatras del Hospital Clínico San Carlos y de otros hospitales, para la captación de pacientes que pudieran ser incluidos en el estudio.

Es un estudio transversal que se inició en el mes de Noviembre de 1993 y el último paciente fué incluido en Septiembre de 1996.

La muestra quedó constituida por 33 pacientes, 23 varones y 10 mujeres, con una edad media de $29,7 \pm 9,1$ años. Todos los pacientes cumplían los criterios de inclusión.

El grupo control quedó constituido por un grupo de sujetos sanos, que no padecían enfermedad psiquiátrica alguna ni padecían tics o migrañas y que nunca habían tomado psicofármacos. Este grupo quedó constituido por 17 sujetos, 10 varones y 7 mujeres, con una media de edad de $28 \pm 4,6$ años.

6.4- PROTOCOLO DEL ESTUDIO.

6.4.1.- Filiación y antecedentes:

Para la obtención de datos personales, antecedentes personales, enfermedad actual y antecedentes familiares se utilizó la entrevista clínica estructurada para la DSM-III-r versión paciente: SCID-P (Spitzer y cols., 1985a, 1988). En esta entrevista se recogieron datos acerca de la duración y evolución de la enfermedad, tratamientos recibidos previamente y la presencia de episodio depresivo comórbido durante la realización del estudio.

6.4.2.- Protocolo diagnóstico:

Se utilizaron los criterios DSM-III-r y CIE-10 como diagnóstico del trastorno obsesivo-compulsivo (T.O.C.).

A) Psicopatología:

Para la evaluación psicopatológica de los pacientes se utilizaron diferentes escalas y cuestionarios:

- Escala de obsesiones y compulsiones de Yale-Brown (Y-BOCS) (Goodman y cols., 1989b, 1989c). Hemos utilizado la puntuación total, la puntuación de la subescala

de obsesión, la puntuación de la subescala de compulsión y la lista de síntomas para la clasificación clínica de los pacientes con T.O.C.

-Escala de valoración de la depresión de Montgomery-Asberg (MADRS) (Davidson y cols.1986).

-Escala de valoración de la depresión de Hamilton (versión de 17 ítems) (HDRS) y la subescala de melancolía de Bech (ítems: 1, 2, 8, 9, 10 y 13 de la HDRS).

-Escala de valoración de ansiedad de Hamilton (HARS).

-Cuestionario de impulsividad de Barratt.

-Escala de Signos Neurológicos Menores de Hollander.

-Escala de tics de Yale.

-Cuestionario para distinguir el Síndrome de Gilles de la Tourette de Trastorno Obsesivo-Compulsivo (Trimbel 1994).

-Escala para la evaluación de la gravedad de la sintomatología obsesivo-compulsiva del National Institute Mental Health (NIMH; EE.UU.).

B- Clasificación de los pacientes con T.O.C. atendiendo a sus características clínicas:

Realizamos diferentes clasificaciones dentro del grupo de pacientes con T.O.C. utilizando como criterios de clasificación distintas variables que pensamos pueden influir de forma determinante en los resultados de las pruebas biológicas y que nos pueden aportar nuevos datos sobre los mecanismos fisiopatogénicos implicados en el T.O.C..

B. 1- Clasificación en subtipos clínicos de los pacientes con T.O.C. dependiendo de las características de la clínica obsesiva

Hemos clasificado la muestra de T.O.C. atendiendo a las características clínicas de las obsesiones que presentaban. Para ello hemos utilizado la lista de síntomas de la Y-BOCS y un entrevista estructurada (en la cual hemos insistido en la descripción que los pacientes hacían de las mismas obsesiones). Establecimos tres subgrupos clínicos dentro del T.O.C.: 1) un primer subgrupo caracterizado por un predominio de impulsos, imagenes ó pensamientos obsesivos de contenidos desagradables (sexuales, agresivas, somáticas, culpa,...), que los pacientes refieren de aparición brusca, inesperada y que pueden limitar bien en el tiempo de tal forma que aunque son disruptivas de su vida cotidiana les permite desarrollar una vida cotidiana adaptada, a las cuales hemos llamado obsesiones "impulsivas / violentas", 2) un segundo subgrupo de pacientes en los cuales se engloban predominantemente unos pensamiento o

temores obsesivos con un contenido de orden, simetría, contaminación, duda y paso del tiempo, que suelen ser persistentes por lo tanto difícil de limitar en el tiempo y que alteran seriamente la vida cotidiana de los pacientes, a este subgrupo lo hemos llamado de obsesiones "clásicas" y 3) un tercer subgrupo en el cual los pacientes refieren sufrir ambos tipos de obsesiones, a los cuales hemos llamado obsesiones "mixtas".

B. 2- Clasificación de los pacientes con T.O.C. dependiendo de la existencia de patología depresiva asociada

Tras la entrevista estructurada (SCID) fueron seleccionados los pacientes que referían síntomas de depresión mayor, confirmando el diagnóstico con los criterios DSM-III-r de depresión mayor. La muestra quedó dividida en pacientes con T.O.C. que presentaban depresión mayor asociada, y pacientes que no presentaban dicha asociación.

B. 3- Clasificación de los pacientes con T.O.C. atendiendo a la presencia de trastorno de tics

Utilizando para el diagnóstico la escala de Tics de Yale, la muestra fue dividida en dos grupos, pacientes con T.O.C. que tenían asociados tics, motores o fonatorios, y aquellos otros pacientes que no presentaban tics.

B. 4- Clasificación de los pacientes con T.O.C. atendiendo al tiempo de evolución clínica de la enfermedad

Con los datos recogidos en la SCID los pacientes fueron divididos en dos grupos, uno era el grupo de pacientes que tenían una evolución de la enfermedad menor de un año y el otro grupo quedó constituido por los pacientes con T.O.C. que tenían una evolución clínica de al menos un año.

Aunque este criterio de clasificación es arbitrario, consideramos que el periodo de un año es apropiado para poder probar nuestra hipótesis.

B. 5- Clasificación de los pacientes con T.O.C. atendiendo a la historia previa de tratamientos farmacológicos

Utilizando la SCID dividimos la muestra en pacientes con T.O.C. que habían recibido previamente al estudio algún tratamiento farmacológico, correcto en dosis y duración, y en pacientes con T.O.C. que nunca previamente habían recibido un tratamiento farmacológico para la enfermedad.

C.- Exploraciones complementarias:

1.- Exploración física: A todos los pacientes incluidos en el estudio, al igual que a los sujetos control se les realizó una exploración física general.

2.- Electrocardiograma: Tanto a los pacientes como los controles se les realizó un ECG antes del test de CMI para detectar posibles alteraciones de la conducción que contraindicasen dicha prueba.

6.5.- TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE FOTÓN ÚNICO (SPECT).

La SPECT se realizó en el Servicio de Medicina Nuclear de Hospital Clínico San Carlos.

Como otras técnicas más convencionales de la medicina nuclear, la SPECT requiere:

1) La administración al organismo de una molécula marcada con radioisótopo (un radiofármaco) cuya biocinética sea predecible en virtud de mecanismos fisiológicos más o menos conocidos.

2) La localización del radiofármaco mediante dispositivos capaces de detectar, procesar y mostrar, del modo más conveniente para el operador, la emisión de radiación electromagnética por parte del correspondiente isótopo radioactivo.

3) La posibilidad de someter las imágenes obtenidas a diversos tipos de análisis.

El tecnecio-99-metaestable (^{99m}Tc) presenta características físicas que lo convierten casi en un radionúclido ideal ya que el proceso $^{99m}\text{Tc}^- \rightarrow ^{99}\text{Tc}^+$ y no se acompaña de emisión de partículas, tiene un periodo de semidesintegración ($T_{1/2}$) de 6 horas, lo cual permite realizar exploraciones en un tiempo adecuado dentro del trabajo diario dentro de un centro hospitalario. Tiene una emisión predominante de fotones de 140 keV, que se encuentra dentro del rango de energías óptimo para los sistemas de detección (entre 50 y 500 keV). Habitualmente se obtiene a partir del molibdeno-99, isótopo del cual procede el ^{99m}Tc en un proceso de transformación $^{99}\text{Mo} \rightarrow ^{99m}\text{Tc} + \text{B}^-$, con $T_{1/2}$ para el Mo de 67 horas.

Otro radioisótopo utilizado con menos frecuencia, pero interesante en el marcaje de muchos compuestos empleados para estudios cerebrales por SPECT, es el iodo-123 (^{123}I). Su $T_{1/2}$ es de 12.3 horas. Su mejor ventaja frente al ^{99m}Tc viene dado por sus propiedades químicas que le permiten ser utilizado en el marcaje de muchas moléculas. Su mayor inconveniente es que requiere ser producido por un ciclotrón, lo que encarece su producción y dificulta su disponibilidad hospitalaria.

6.5.1.- Instrumentación.

Los dispositivos para SPECT son una modificación de la gammacámara de centelleo convencional o cámara de Anger. Los compuestos básicos de esta son:

- 1- El colimador.
- 2- Un detector de centelleo, compuesto a su vez por tres elementos básicos:
 - a) Un cristal de centelleo, formado, con raras excepciones, por ioduro de sodio activado con talio [NaI (TI)].
 - b) Un número variable de tubos fotomultiplicadores.
 - c) Un analizador de pulsos.
- 3- Un convertidor analógico-digital.
- 4- Un dispositivo de visualización.
- 5- Una consola de control.

Colimador, cristal de centelleo y tubos fotomultiplicadores se alojan en el estuche de plomo herméticamente cerrado excepto en el lado del colimador. El conjunto forma el cabezal o cabeza detectora de la gammacámara.

6.5.2.- Características técnicas del equipo utilizado

El aparato utilizado para la adquisición de las imágenes fue un ORBITER r de la casa SIEMENS, equipado con un cabezal detector ZLCr-DIGITRAC-75. Este tiene 75 tubos

fotomultiplicadores dispuestos en un campo de visión útil de 38.7 cm de diámetro. Excepto en el lado del cristal se encuentra protegido por un blindaje de plomo de 6.4mm de espesor. Conectado a un ordenador microdelta 140 MB, dotado del software clinic 7.2 y SPECT 3.2.

Se realiza un control de calidad rutinario del equipo que incluye chequeos regulares de la uniformidad de campo (cada día), resolución espacial y energética, centro de rotación y alineación.

6.5.3.- Radiofármacos.

Los radiofármacos son moléculas con un isótopo radiactivo en su estructura. El isótopo permite la detección externa de la molécula y seguir su curso o la eventual localización en su comportamiento orgánico. Sin embargo, desde el punto de vista farmacológico la cinética del radiofármaco depende de todos los átomos que lo integran. Radiofármacos que comparten un mismo radioisótopo pueden tener conductas farmacocinéticas completamente diferentes. El estudio de la SPECT pasa a ser aquí el de los radiofármacos empleados y sus características cinéticas.

Los radiofármacos usados para SPECT cerebral son mayoritariamente compuestos lipofílicos capaces de atravesar la barrera hematoencefálica por difusión pasiva. La entrada de todos ellos al encéfalo está gobernada por tres factores principales: a) la

lipofilicidad de la molécula, b) el grado de ionización en el correspondiente pH sanguíneo y c) la unión a proteínas plasmáticas.

Actualmente el Tc-hexametil-propileno-amina-oxima (HMPAO) es el radiofármaco más utilizado de todos los disponibles para la SPECT cerebral. Las peculiaridades de este compuesto que le hacen ser el más utilizado se pueden resumir en las siguientes:

1- Es altamente liposoluble y atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica por un mecanismo de difusión pasiva.

2-Muestra un gran inestabilidad "in vivo", después de atravesar la barrera hematoencefálica reacciona rápidamente en el interior celular perdiendo sus propiedades lipofílicas y quedándose atrapado en el interior celular. Aproximadamente el 5-6% de la dosis inyectada se localiza en el cerebro, con un claramiento menor del 1% por hora.

3- La captación y retención cerebral están en relación con el grado de perfusión, por lo que el depósito es mayor en la sustancia gris y menor en la sustancia blanca.

4- A las dosis empleadas, carece de efectos tóxicos desde el punto de vista farmacodinámico. Los efectos adversos debidos a la radiación son comparables a los de las otras técnicas convencionales de medicina nuclear.

6.5.4.- Realización de la SPECT. Preparación y administración de radiofármaco.

Todos los estudios de SPECT se realizaron a primera hora de la mañana en el servicio de medicina nuclear. El paciente se tumbaba en una camilla en decúbito supino sin moverse, en una habitación con pocos estímulos externos (luz tenue y en silencio). En algunas ocasiones se permitió la presencia en la misma habitación de un familiar del paciente para evitar aumentar o generar ansiedad en los mismos. Antes de la inyección del radiofármaco, los pacientes permanecieron durante al menos 15' en este estado.

A la llegada del enfermo, comenzó a prepararse el radiofármaco. El "kit" frío de HMPAO (CERETEC, Amershan International) se reconstituyó con una solución de ^{99m}Tc en forma de pertechnetato en un volumen de 5 ml. El tecnecio se obtuvo a partir de un generador eluido por primera vez el día de la exploración y no más de 2 horas antes de ésta, para asegurar su pureza radioquímica.

Se inyectaron 740-925 Mbq (20-25 mCi) del radiofármaco por vía intravenosa. Un minuto antes de la inyección se le aconsejaba al paciente que permaneciera en reposo y se le pedía que cerrase los ojos y no hablara hasta transcurridos 10 minutos. momento en que se podía iniciar la adquisición.

6.5.5.- Adquisición de imágenes.

La detección de imágenes con SPECT exige la rotación de la cabeza detectora alrededor del paciente, que suele realizarse de manera secuencial. En este caso, el cabezal permanece inmóvil durante cierto tiempo mientras adquiere información. A continuación se desplaza describiendo un arco y de nuevo comienza a recibir señales. La información recogida en cada parada se denomina vista o proyección. El tiempo que dura cada proyección y el desplazamiento entre ellas son siempre los mismos y están prefijados por el operador. Este proceso se repite hasta completar una órbita completa circular de 360°. El conjunto de las proyecciones planares que han sido adquiridas alrededor de un objeto contiene una información tridimensional.

El enfermo se sitúa en la camilla en posición de decúbito supino inmovilizándole la cabeza para evitar pequeños movimientos que produzcan alteraciones en la adquisición. Se acopló al cabezal un colimador de orificios paralelos para bajas energías y alta resolución. Se adquirieron 64 proyecciones, de 20 segundos cada una a lo largo de una órbita de 360°. La primera proyección de 0° es aquella en que el cabezal está situado delante de la cara del sujeto. Para la detección de la energía del ^{99m}Tc habitualmente se selecciona el pico de 144 keV con una ventana del 20%. Las imágenes fueron almacenadas en la memoria del ordenador en una matriz de 64x64 *pixels*, teniendo cada *pixels* una dimensión de 6 x 6 mm.

6.5.6.- Reconstrucción.

Con objeto de evitar la borrosidad de la imagen debido al efecto estrella se empleó el filtro Shepp-Logan-Hanning, con una frecuencia de corte igual a 1 (m), que es añadido al obligatorio filtro en rampa.

Para evitar el error producido por la mayor atenuación de las zonas profundas con respecto a las regiones más superficiales, se utilizan algunos algoritmos que corrigen este defecto.

En nuestro estudio se realizó en todos los casos una corrección de atenuación, ya que las estructuras subcorticales eran una parte muy importante del estudio. Se ha comprobado que es necesario corregir la atenuación sufrida por los fotones procedente de estructuras cerebrales profundas para conseguir una valoración adecuada de dichas estructuras. El método que hemos utilizado es el método de Chang, aplicado sobre cortes transversales ya reconstruidos, con un coeficiente de atenuación de 0.12 cm^{-1} (Kemp y cols., 1992).

Posteriormente, se reconstruyen las imágenes partiendo de cortes primarios transaxiales en tomogramas oblicuos, que en el caso del cerebro son los siguientes:

- a) Transversales, son paralelos al plano basal.

b) Coronales

c) Sagitales

En los estudios cerebrales es usual reorientar los cortes de modo que, las tomografías transversales sean paralelas al plano orbito-meatal. Dado que la SPECT cerebral carece de referencias óseas, un compromiso aceptable consiste en buscar el plano tangente a la extremidad anterior de las circunvoluciones orbitarias frontales y al borde inferior cerebeloso. Este plano muestra una desviación menor de 10 respecto al plano orbito-meatal y se toma como referencia para seleccionar las correspondientes tomografías transversales.

6.5.7.- Análisis de las imágenes.

Para los propósitos clínicos, en general es suficiente con la interpretación subjetiva de las imágenes a partir del estudio de la distribución del radiofármaco. Suelen emplearse algunas manipulaciones simples en la visualización, tales como el ajuste de la intensidad y sustracción de fondo. La mayor virtud de la SPECT en relación a otras técnicas de imagen cerebral reside, en su capacidad de explorar la función y cuantificarla de forma objetiva. La cuantificación conduce a una mejoría en la sensibilidad y especificidad de la técnica, junto a una reducción de la variabilidad intra e interobservador.

La mayoría de los procedimientos de cuantificación en tomografía de emisión requieren comenzar con la determinación de áreas de interés (ADI). En nuestro estudio se seleccionaron mediante procedimientos manuales 20 ADI. La actividad media del ADI la suma de las cuentas de todos los *voxels* dividida por el número de *voxels* del ADI.

Posteriormente se realiza una cuantificación relativa, que consiste en tomar como referencia la concentración radiactiva presente en un ADI determinado y definir el resto de ADI como cocientes entre la actividad de cada región y la del ADI que hemos tomado de referencia. Este ADI que tomamos como referencia debe ser un área que no se encuentre alterada en la patología que vamos a estudiar, y así en el T.O.C. hemos utilizado como ADI de referencia al cerebelo que se supone no está alterado en esta patología.

6.5.8.- Delimitación de las áreas de interés en nuestro estudio.

Para la selección de los cortes y la delimitación de las áreas de interés se utilizó un atlas de neuroanatomía TAC, RM y SPECT.

Corte 1) El corte transversal en el cual se visualizaba la mayor cantidad de cerebelo. Delimitando sobre el cerebelo un área rectangular de 3 *pixels* de altura y 17 de anchura, que nos servirá como "patrón oro".

Corte 2) El corte transversal en el que se visualizaba la corteza prefrontal, junto con la cabeza del núcleo caudado.

Corte 3) Otro corte transversal en el que se visualizan corteza frontal, cíngulo y corteza parietal.

Corte 4) Un corte coronal donde podemos delimitar la corteza temporal y la región del hipocampo.

Corte 5) Un corte coronal en el que se visualiza la corteza orbitofrontal.

Corte 6) Dos cortes simétricos sagitales para delimitar la región talámica.

Corte 7) Los dos cortes siguientes sagitales simétricos los utilizamos para delimitar la región de los ganglios de la base.

En el corte número dos se delimitó a cada lado un ADI de aproximadamente 40 *pixels* de ancho y 6 de alto adaptándolo al contorno de la cabeza del núcleo caudado (CAI y CAD). En este mismo corte también se delimitó la corteza prefrontal (PRF), en la región más medial y superior, se trata de un ADI rectangular de un tamaño aproximado de 70 *pixels*.

En el corte tres también a cada lado un ADI de contorno irregular que se adaptó a la corteza frontal (FRD y FRI), izquierda y derecha, con un número variable de *pixels*, llegando siempre hasta la zona correspondiente a la cisura de Silvio. En este corte también se delimitó una única zona que correspondía al cíngulo anterior (CI) y a la región parietal tanto izquierda como derecha (PAI y PAD).

En el corte número cuatro fué delimitada de forma bilateral la región temporal (TED y TEI), incluyendo el lóbulo temporal superior, medio e inferior. En este mismo corte se delimitó la ADI correspondiente a la región hipocámpica (HCD Y HCI).

En el corte número cinco se delimitó la corteza orbitofrontal (OBD y OBI) de manera bilateral, tomando como límites los ventrículos laterales.

En el sexto se delimitó la región talámica bilateral (TLD y TLI), siendo esta un área circular y hecha de forma automática por el ordenador una vez fijado el centro de la circunferencia.

En el corte número siete se delimitaron dos áreas que incluyen la región correspondiente a los ganglios de la base de forma global (GBD y GBI).

El resultado de dividir para cada ADI la actividad total entre el número de *pixel* fue tomado como el valor del ADI para efectuar los cálculos.

6.6.- TEST DE CLOMIPRAMINA (CMI).

Utilizando como sonda la CMI, antidepresivo con marcada acción serotoninérgica, se valoró de forma indirecta la función serotoninérgica.

El test de estimulación de la función serotoninérgica mediante CMI se realizaba 24-48 horas después de la realización de la SPECT para evitar que el radiofármaco pudiera artefactar las determinaciones hormonales.

El test se realizó en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico de San Carlos, encontrándose el sujeto en ayunas y sin recibir medicación durante el periodo establecido (unicamente podían tomar diazepam, 10 mg/día máximo). El sujeto se encontraba relajado, en reposo y en decúbito supino, no permitiéndole fumar durante la prueba.

Las extracciones se realizaron de la siguiente manera:

A las 8 de la mañana, se tomaba una vía periférica que se mantenía con suero salino. Para evitar la influencia del estrés del pinchazo inicial en la determinación de las hormonas, que se modifican con el estrés, la primera extracción basal se demoraba hasta las 8.30 de la mañana, (tiempo:-30m), con la intención de normalizar las concentraciones de hormona adrenocorticotropa (ACTH), cortisol (Cor) y prolactina (Pri).

La segunda extracción basal se realizó a las 9 horas (que corresponde con el minuto 0 de la prueba), después de esta extracción comienza la estimulación con 12.5 mg de CMI diluidos en 100 cc de suero salino, que pasan por goteo en 15 minutos.

Pasados 15 minutos de finalizar la estimulación, es decir a las 9.30 minutos, se realiza la primera extracción tras la estimulación (minuto:15). Posteriormente se hacían otras 3 extracciones tras estimulación a las 9.45, 10.15 y a las 10.45 (que corresponden respectivamente a los minutos 30, 60 y 90 de la prueba).

Para las determinaciones hormonales se recogieron 10 cc de sangre que fueron repartidos en dos tubos, 8 ml en tubo de polipropileno, para la determinación en suero de las concentraciones de Prl y Cor y 2ml de sangre en un tubo que contiene EDTA, al que se le añadía apoproteína, ya que la determinación del ACTH debe realizarse en plasma y no en suero.

Durante la prueba se recogieron datos sobre los efectos secundarios anticolinérgicos (mareo, náuseas, vómitos,...) que pudieran aparecer, permitiéndole únicamente beber agua, si lo deseaba, durante la prueba.

Estudiamos el área bajo la curva de ACTH , Cor y Prl , y comparamos los niveles hormonales en cada tiempo de la prueba (minutos: -30, 0, 15, 30, 60 y 90) y además incluimos una variable transformada que es el incremento máximo de las hormonas respecto a la basal. El área bajo la curva se calculó, considerando las diferencias de la

concentración de cada tiempo de determinación respecto a la concentración basal media.

También se estudiaron de concentración basal media de ACTH, Cor y Prl, definiendola como la media aritmética de la concentración de dichas hormonas en el minuto -30 y 0.

1- Procedimiento para el análisis cuantitativo de la concentración de ACTH y Cor en suero.

La concentración de Cor se determinó mediante la técnica de radioinmunoanálisis (RIA) convencional y la de ACTH por la técnica de ensayo inmunorradiométrico (IRMA). Ambas se pueden agrupar bajo el término común de análisis con radioligandos: en algún punto del procedimiento analítico, una molécula marcada con un isótopo radioactivo -radioligando o radiotrazador- se une a un ligante específico. En el RIA, el radioligando es un antígeno mientras que en el IRMA el radioligando es el anticuerpo. La cuantificación del radioligando resultante después de realizar la clínica informará indirectamente de la cantidad de su sustancia problema buscada.

2- Procedimiento para el análisis cuantitativo de la concentración de la Prl en suero.

El método utilizado es de tipo inmunorradiométrico no competitivo (IRMA). Utilizamos anticuerpos monoclonales que reconocen dos epítomos diferentes de la prolactina

humana. El primer anticuerpo se fija en el tubo mientras que el segundo se usa como trazador. El ensayo consiste en una incubación durante la cual la prolactina humana contenida en la muestra interviene en la unión del trazador con la fase sólida. La señal radiactiva que resulta será proporcional a la concentración de prolactina humana presente en la muestra. Después de la incubación se elimina el material no ligado con un lavado.

Algunos de los parámetros de control de calidad que hay que tener en consideración en la ejecución de la RIA son:

- a) La sensibilidad de la cantidad mínima detectable.
- b) La especificidad o capacidad para detectar únicamente la sustancia buscada.
- c) La precisión o capacidad del método para generar resultados reproducibles se evalúa determinando una muestra repetidas veces en un mismo ensayo (precisión intraensayo) o en distintos ensayos (precisión interensayo).

Numéricamente se suele expresar mediante el coeficiente de variación (CV), según la siguiente ecuación:

$$CV (\%) = 100 \times O / X$$

donde X es la medida de las diferentes determinaciones de una muestra y O la desviación típica.

d) Hay diversos métodos de conocer la certeza o grado en que los resultados logrados se acercan al valor real. En la prueba de recuperación, se enriquece la muestra con cantidades conocidas del antígeno y se comparan las concentraciones obtenidas con las esperadas. En situación ideal, la recuperación debe ser del 100%. desviaciones mayores del 110% o menores del 90% indicarían defectos importantes en la técnica. En la prueba de paralelismo, se preparan diluciones de una muestra rica en antígeno. La curva producida ha de mostrar un comportamiento similar a la de la curva patrón y se dirá entonces que existe paralelismo.

La determinación de Cor se realizó utilizando el "kit" CORT-CT suministrado por CIS.

La sensibilidad del ensayo es de 2.5 ng/ml, siendo la especificidad, expresada como porcentaje de reacción cruzada con otras moléculas y considerando al cortisol como 100%, es como sigue: cortisona, 27%; prednisona, 28%; prednisolona, 28%; 11-desoxicortisol, 8% y corticosterona, 4%. El coeficiente de variación intraensayo común del "kit" es del 5% y el del interensayo es del 7%.

El análisis de ACTH se efectuó con un "kit" comercial para IRMA de ACTH suministrado por Nichols Institute Diagnostics.

La precisión común del ensayo, en términos de coeficiente de variación, es del 3% (intraensayo) y del 7-8% (interensayo). La exactitud, evaluada mediante la comparación con un RIA convencional de ACTH, reveló un coeficiente de correlación de 0.97 para 130 muestras. La sensibilidad es de 1 pg/ml. La recuperación habitual para concentraciones en el rango de las fisiológicas es del 90-110%. Por tratarse de un anticuerpo monoclonal la reactividad cruzada con otras moléculas es casi nula no resultando tampoco significativa con los fragmentos ACTH 1-24, ACTH 11-24, ACTH 18-39 y ACTH 1-10, de acuerdo con la información suministrada por el fabricante.

6.7.- ANALISIS ESTADISTICO

Las variables cuantitativas se presentan con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se resumen en su media y desviación estandar (DS).

Se evaluó la asociación entre variables cualitativas con el test de χ^2 o prueba exacta de Fisher, en el caso de que más de un 25% de los esperados fueran menores de 5.

Para el análisis entre los pares de variables cuantitativas se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson. Se determinó el contraste de la hipótesis nula de que el coeficiente es igual a 0.

Se analizó el comportamiento de las variables dependientes (tipo, subtipo, presencia de depresión asociada al T.O.C., presencia de trastorno de tics asociado al T.O.C., tiempo de evolución clínica e historia personal de tratamientos farmacológicos previos) mediante el test de la *t de Student* para muestras independientes (en comparaciones de una variable con dos categorías) y/o el análisis factorial de la varianza para medidas repetidas. Mediante esta técnica se han evaluado las diferencias de medias debido al efecto individual, o principal de cada factor y/o al efecto de sus interacciones. Se corrigió el efecto de comparaciones múltiples mediante el test a posteriori de Bonferroni y el test de Dunnett frente a los controles. Se estiman los intervalos de confianza al 95% de la diferencia de medias en valores absolutos y en incrementos relativos, expresados en %.

Se estimaron las áreas individuales tras la respuesta a la estimulación para las hormonas (ACTH, Cor y Prl) y se comparan las diferencias en media mediante al test de la *t de Student* para las variables dependientes consideradas.

En todos los casos se comprobó la distribución de la variable frente a los modelos teóricos y se contrastó la hipótesis de la homogeneidad de varianzas.

En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo I o error α menor de 0.05. La significación menor de 0.1 es considerado por los estadísticos-epidemiólogos como un valor válido cuando las diferencias encontradas con un tamaño muestral pequeño, son amplias muestralmente en medias (Greeland , 1990).

RESULTADOS

7.- RESULTADOS

Los resultados obtenidos en este trabajo de investigación en relación con los distintos cuestionarios y escalas psicopatológicas aplicadas, con las imágenes funcionales cerebrales obtenidas mediante la realización de la SPECT y con las curvas de respuesta neuroendocrina al Test de estimulación con CMI (ACTH, Cor y Prl), así como el análisis estadístico de los datos, se expondrán en tablas, figuras y gráficos que hagan más fácil su interpretación y comprensión.

Para facilitar el seguimiento de estos resultados se ha establecido el siguiente orden de presentación:

7.1.- Estadística descriptiva:

7.1.1.- Descripción de la muestra

7.1.2.- Resultados de los parámetros psicopatológicos

7.1.3.- Resultados de la perfusión cerebral (SPECT)

7.1.4.- Resultados del test de CMI.

7.2.- Comparación de los datos sociodemográficos entre los pacientes con T.O.C. y los controles.

7.3.- Comparación de los parámetros psicopatológicos y de las variables biológicas estudiadas entre los pacientes con T.O.C. y los sujetos control.

- 7.4.- Comparación de los parámetros psicopatológicos y de las variables biológicas estudiadas entre los diferentes subtipos clínicos (síntomas obsesivos clásicos, violentos y mixtos) dentro de los pacientes con T.O.C..
- 7.5.- Comparación de los parámetros psicopatológicos y de las variables biológicas estudiadas entre los pacientes con T.O.C. con y sin depresión asociada.
- 7.6.- Comparación de los parámetros psicopatológicos y de las variables biológicas estudiadas entre los pacientes con T.O.C. con y sin tics asociados.
- 7.7.- Comparación de los parámetros psicopatológicos y de las variables biológicas estudiadas de los pacientes con T.O.C. que presentaban una evolución corta (< 1 año) de la enfermedad frente a los que presentaban una evolución larga (> 1 año) de la misma.
- 7.8.- Comparación de los parámetros psicopatológicos y de las variables biológicas estudiadas entre los pacientes con T.O.C. que habían recibido al menos un tratamiento farmacológico previo al estudio y aquellos pacientes que nunca habían recibido tratamiento farmacológico con anterioridad.
- 7.9.- Comparación de los parámetros psicopatológicos y de las variables biológicas estudiadas entre los pacientes con T.O.C. que presentaban una corta evolución y no habían recibido tratamiento previo alguno, los pacientes que presentaban un evolución clínica larga sin tratamientos farmacológicos previos y aquellos pacientes con una larga evolución que además habían recibido algún tratamiento con anterioridad.
- 7.10.- Correlaciones entre los parámetros psicopatológicos y los resultados de la SPECT cerebral.
- 7.11.- Correlaciones entre los parámetros psicopatológicos y los resultados del test de estimulación con CMI.

7.12.- Correlaciones entre los resultados de la SPECT y los resultados del test de estimulación con CMI.

7.1.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

7.1.1.- Descripción de la muestra

La muestra quedó constituida por un grupo de 33 pacientes y un grupo control de 17 sujetos sanos.

Tabla 1. Resultados de la descripción clínica de la muestra

		n	%
SUBTIPO (n=33)	CLASICO	11	33,3
	IMPULSIVO	10	30,3
	MIXTO	12	36,4
DEPRESIÓN*		11	33,3
TICS ASOCIADOS*		8	24,2
EVOLUCION*	- corta (<1 año)	5	15,2
	- larga (>1 año)	24	72,7
TRATAMIENTO PREVIO *		16	48,5

n=29

En la tabla 1 se muestran los datos clínicos recogidos en la entrevista clínica estructurada (SCID) y utilizando la lista de síntomas de la Y-BOCS. En dicha tabla aparecen los datos referentes a la presencia o no de depresión mayor y de tics asociados, subtipo clínico al cual pertenecen, tiempo de evolución de los síntomas obsesivo-compulsivos y la existencia de tratamientos farmacológicos previos.

7.1.2.- Resultados de los parámetros psicopatológicos:

En la tabla 2 se exponen los resultados descriptivos de las puntuaciones registradas por los pacientes con T.O.C. en las diferentes escalas psicopatológicas empleadas para su evaluación clínica:

Tabla 2. Puntuaciones de las diferentes escalas psicopatológicas.

	T.O.C. (n=33)	
	MEDIA	ds
Y-BOCS	24,15	6,94
Subescala de obsesión (Y-BOCS)	12,70	3,75
Subescala de compulsión (Y-BOCS)	11,45	4,62
HDRS*	13,52	6,17
MADRS*	14,55	11,21
HARS*	9,76	6,17
Subescala de melancolía de Bech*	5,72	4,17
Escala de impulsividad de Barratt+	-0,46	8,71

* n=29, + n=26

7.1.3.- Resultados de la perfusión cerebral:

En la tabla 3 se exponen los resultados descriptivos del estudio de la perfusión de las diferentes áreas cerebrales, estudiadas mediante la SPECT, en los pacientes

con T.O.C. y en el grupo control. Mostrándose la perfusión en el cerebelo como el valor absoluto de la actividad en esta región y la perfusión en el resto de las áreas expresada como un cociente entre el valor absoluto del área en estudio y el valor absoluto en el cerebelo (patrón "oro" comparativo).

Los patrones de perfusión más representativos se recogen en la figura 1 (ver anexo de gráficos).

Tabla 3. Perfusión media de las regiones cerebrales en el grupo de pacientes con T.O.C. y en el grupo control.

	T.O.C. (n=29)		CONTROLES (n=16)	
	MEDIA	ds	MEDIA	ds
Cerebelo	12735	3302	12932	3070
PFR	0,93	0,07	0,95	0,06
FRD	0,87	0,05	0,88	0,06
FRI	0,86	0,06	0,86	0,05
PAD	0,87	0,06	0,86	0,04
PAI	0,86	0,06	0,84	0,05
OBD	0,87	0,07	0,93	0,06
OBI	0,88	0,06	0,91	0,06
TED	0,89	0,07	0,9	0,06
TEI	0,87	0,06	0,86	0,06
CI	0,85	0,06	0,89	0,07
CAD	0,92	0,06	0,96	0,08
CAI	0,91	0,06	0,96	0,07
HCD	0,9	0,06	0,97	0,08
HCI	0,88	0,06	0,93	0,06
TLD	0,94	0,07	0,99	0,07
TLI	0,95	0,06	1,01	0,06
GBD	0,89	0,05	0,95	0,07
GBI	0,88	0,04	0,94	0,06

7.1.4.- Resultados del test de CMI

En las tablas 4, 5 y 6 se muestran los resultados descriptivos de la concentración media basal, el incremento máximo, y el área bajo la curva de las tres hormonas (ACTH, Cor y Prl) estudiadas, en el grupo de pacientes y en el grupo control.

Tabla 4. Concentración media basal de ACTH, Cor y Prl en pacientes y controles.

	T.O.C. (n=30)		CONTROLES (n=7)	
	MEDIA	ds	MEDIA	ds
MEDIA BASAL				
ACTH	21,12	9,21	20,55	10,54
Cor	175,40	61,80	254,50	133,36
Prl	322,16	280,51	291	90,01

Tabla 5. Incremento máximo de ACTH, Cor y Prl tras estimulación con CMI (12.5 mg i.v.) en los pacientes y en el grupo control.

	T.O.C. (n=30)		CONTROLES (n=7)	
	MEDIA	ds	MEDIA	ds
INCREMENTO MAXIMO				
ACTH	58,05	62,53	73,75	51,97
Cor	32,00	43,99	52,50	52,49
Prl	342,86	484,98	166,41	237,54

Tabla 6. Area bajo la curva de ACTH, Cor y Prl tras estimulación con CMI (12.5 mg i.v.) en los pacientes y en el grupo control.

	T.O.C. (n=30)		CONTROLES (n=7)	
	MEDIA	ds	MEDIA	ds
AREA BAJO LA CURVA				
ACTH	1358,67	2095,60	2198,98	2021,17
Cor	548,01	6676,26	2298,21	6298,27
Prl	8016,98	19536,37	4827,85	15705,05

Las curvas de respuesta de estas hormonas (ACTH, Cor y Prl) al estímulo de CMI en ambos grupos se recogen en las figuras 2, 3 y 4 (ver anexo de graficos).

7.2.- COMPARACION DE LOS DATOS SOCIODEMOGRAFICOS ENTRE LOS PACIENTES CON T.O.C. Y EL GRUPO CONTROL.

En la tabla 7 se recogen las variables sociodemográficas que fueron estudiadas en el momento del estudio, entre las que se incluyen: la edad media, sexo, estado civil, nivel educativo, consumo de tabaco y lateralidad.

Tabla 7. Variables sociodemográficas de los pacientes y del grupo control.

		T.O.C. (n=33)		CONTROLES (n=17)		
		media	ds	media	ds	p
EDAD		29,7	9,1	28	4,6	0,35
		n	(%)	n	(%)	p
SEXO	varón	23	(69,9)	10	(58,8)	
ESTADO CIVIL	soltero	19	(61,3)	12	(70,1)	0,70
	casado	14	(42,4)	5	(29,8)	
FUMADOR		14	(42,4)	6	(35,2)	0,63
NIVEL EDUCACIONAL	universitario	11	(33,3)	16	(94,1)	<0,001*
	medio	17	(51,5)	1	(5,8)	
	primario	5	(15,1)	0	(0)	
LATERALIDAD	diestro	30	(90,9)	16	(94,1)	0,85
	zurdo	3	(9,1)	1	(5,8)	

*p<0,05

Los pacientes que padecían un T.O.C. tenían una edad media de 29,7 (9,1) años, el 61,3% de ellos estaban solteros y un 42,4% eran fumadores. El 90,9% de los pacientes eran diestros. El grupo control tenía una edad media de 28 (4,6) años, el

70,1% estaban solteros y un 35,2% eran fumadores. El 94,1% de los controles eran diestros. Al comparar estas variables no existían diferencias significativas entre ambos grupos.

La única variable sociodemográfica que presentaba diferencias con significación estadística era el nivel educacional con una significación de $p < 0,0001$. Estas diferencias vienen marcadas por la circunstancia de que la mayoría de los controles fueron seleccionados del ámbito hospitalario con predominio de sujetos con estudios universitarios.

7.3.- COMPARACION DE LAS VARIABLES PSICOPATOLOGICAS Y BIOLOGICAS ESTUDIADAS ENTRE LOS PACIENTES CON T.O.C Y EL GRUPO CONTROL.

7.3.1.- COMPARACION DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO DE NEUROIMAGEN FUNCIONAL (SPECT).

En la tabla 8 aparecen los resultados del análisis del flujo sanguíneo de las regiones cerebrales estudiadas expresados como un cociente entre la perfusión en cada una de estas regiones y la perfusión en el cerebelo. (ej. PFR= Perfusión global en PFR/ Perfusión global en cerebelo).

Tabla 8. Comparación de la perfusión en las diferentes regiones cerebrales estudiadas en los pacientes con T.O.C. y en el grupo control.

	T.O.C. (n=29)		CONTROLES (n=16)		p
	MEDIA	ds	MEDIA	ds	
PFR	0,93	0,07	0,95	0,06	0,596
FRD	0,87	0,05	0,88	0,06	0,616
FRI	0,86	0,06	0,86	0,05	0,879
PAD	0,87	0,06	0,86	0,04	0,625
PAI	0,86	0,06	0,84	0,05	0,531
OBD	0,87	0,07	0,93	0,06	0,008*
OBI	0,88	0,06	0,91	0,06	0,142
TED	0,89	0,07	0,9	0,06	0,862
TEI	0,87	0,06	0,86	0,06	0,532
CI	0,85	0,06	0,89	0,07	0,094+
CAD	0,92	0,06	0,96	0,08	0,108
CAI	0,91	0,05	0,96	0,07	0,059+
HCD	0,9	0,06	0,97	0,08	0,006*
HCI	0,88	0,06	0,93	0,06	0,013*
TLD	0,94	0,07	0,99	0,07	0,025*
TLI	0,95	0,06	1,01	0,06	0,009*
GBD	0,89	0,05	0,95	0,07	0,007*
GBI	0,88	0,04	0,94	0,06	0,005*

p<0,05, + p<0,1

Al analizar los resultados se evidencia un descenso significativo de la perfusión en el grupo de pacientes en las siguientes regiones cerebrales de interés:

- **OBD** (T.O.C.=0,87 (0,07); controles=0,93 (0,06); p=0,008).
- **HCD** (T.O.C.=0,90 (0,06); controles=0,97 (0,08); p=0,006).
- **HCI** (T.O.C.=0,88 (0,06); controles=0,93 (0,06); p=0,013).
- **TLD** (T.O.C.=0,94 (0,07); controles=0,99 (0,07); p=0,025).
- **TLI** (T.O.C.=0,95 (0,06); controles=1,01 (0,06); p=0,009).
- **GBD** (T.O.C.=0,89 (0,05); controles=0,95 (0,07); p=0,007).
- **GBI** (T.O.C.=0,88 (0,04); controles=0,94 (0,06); p=0,005).

Estas diferencias se acercaban a la significación estadística con una perfusión disminuida en el grupo de los pacientes que padecían un T.O.C. en:

-CI (T.O.C.=0,85 (0,06); controles=0,89 (0,07); $p=0,094$).

-CAD (T.O.C.=0,92 (0,06); controles=0,96 (0,08); $p=0,108$).

-CAI (T.O.C.=0,91 (0,059); controles=0,96 (0,07); $p=0,059$).

7.3.2.- COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS DEL TEST DE CMI.

Estudio de la curva de ACTH tras la estimulación con CMI:

En la figura 2 (ver anexo de gráficos) se representan las curvas de respuesta de ACTH tras la estimulación con CMI, en el grupo de los pacientes con T.O.C. y en el grupo control. El análisis estadístico no revela diferencias significativas de la varianza ($p=0,236$) al comparar la curva de los pacientes con T.O.C. y el grupo control.

Los pacientes presentaban un descenso de los niveles de ACTH al compararlos con el grupo control. Estas diferencias eran cercanas a la significación, en los minutos 60' ($p=0,131$) y 90' ($p=0,164$) (Tabla 9).

No encontramos diferencias significativas al comparar la concentración basal ($p=0,892$), del incremento máximo ($p=0,340$) y del área bajo la curva ($p=0,363$) entre los dos grupos. (Tablas 12, 13 y 14).

Tabla 9.- Concentración media y desviación estándar de la ACTH en los distintos tiempos de determinación en los pacientes con T.O.C. y en el grupo control.

TIEMPO DE DETERMINACIÓN	T.O.C. (n=30)		CONTROLES (n=7)	
	MEDIA	ds	MEDIA	ds
MINUTO -30	23,35	11,24	22,71	13,64
MINUTO 0	18,89	8,34	18,4	9,15
MINUTO 15	48,31	48,10	37,07	35,13
MINUTO 30	43,54	37,02	68,85	54,81
MINUTO 60	26,65	16,90	40,42	29,50
MINUTO 90	21,66	11,77	30,18	18,54

Estudio de la curva de Cor:

En la figura 3 se representan las curvas de respuesta de Cor tras la estimulación con CMI, en el grupo de los pacientes con T.O.C. y en el grupo control. Tras aplicar el análisis de la varianza aparecen diferencias significativas ($p < 0,001$) entre la curva de los pacientes con T.O.C. y el grupo control.

Se observa un descenso de la concentración media basal de Cor, con significación estadística ($p = 0,022$), y un aplanamiento en la curva de estimulación de Cor en los pacientes con T.O.C. que alcanzan diferencias estadísticamente significativas en los minutos: -30' ($p = 0,01$), 0' ($p = 0,04$), 30' ($p = 0,006$), 60' ($p = 0,009$) y 90' ($p = 0,001$), al comparar ambos grupos entre sí (tablas 10, 12 y figura 3).

Al comparar el incremento máximo ($p = 0,569$) y el área bajo la curva ($p = 0,534$) entre los dos grupos, pacientes con T.O.C. y grupo control, no encontramos diferencias significativas tras aplicar el método estadístico (tablas 13 y 14).

Tabla 10.- Concentración media y desviación estandar de Cor en los distintos tiempos de determinación en los pacientes con T.O.C. y en el grupo control.

TIEMPO DE DETERMINACIÓN	T.O.C. (n=30)		CONTROLES (n=7)	
	MEDIA	ds	MEDIA	ds
MINUTO -30*	186,36	64,03	275,57	155,13
MINUTO 0*	164,43	69,27	233,42	113,29
MINUTO 15	186,10	87,65	246,85	96,38
MINUTO 30*	186,86	84,41	293,57	95,47
MINUTO 60*	181,86	88,41	286,28	92,02
MINUTO 90*	169,10	69,16	297	84,50

*P<0.05

Estudio de la curva de Prl:

En la figura 4 (ver anexo de graficos) se representan las curvas de respuesta de Prl tras la estimulación con CMI, en el grupo de los pacientes con T.O.C. y en el grupo control. Tras aplicar el análisis de la varianza no aparecen diferencias significativas ($p=0,353$) entre ambas curvas.

Tabla 11.- Concentración media y desviación estandar de Prl en los distintos tiempos de determinación en los pacientes con T.O.C. y en el grupo control.

TIEMPO DE LA DETERMINACIÓN	T.O.C. (n=30)		CONTROLES (n=7)	
	MEDIA	ds	MEDIA	ds
MINUTO -30	342,86	398,82	319,86	107,95
MINUTO 0	302,27	273,60	262,14	74,21
MINUTO 15	491,43	475,99	356,43	192,19
MINUTO 30	444,67	536,50	411,29	245,49
MINUTO 60	366,14	279,09	327,71	142,04
MINUTO 90	329,52	198,08	260,86	85,50

Tampoco se observaron diferencias significativas en el incremento máximo al comparar la concentración media basal ($p=0,775$), el incremento máximo ($p=0,394$) y el área bajo la curva ($p=0,691$) entre los dos grupos (tablas 12, 13 y 14).

Tabla 12.- Concentración media basal de ACTH, Cor y Prl en pacientes y controles.

	T.O.C. (n=30)		CONTROLES (n=6)		p
	MEDIA	ds	MEDIA	ds	
MEDIA BASAL					
ACTH	21,12	9,21	20,55	10,54	0,892
Cor	175,40	61,80	254,50	133,36	0,022*
Prl	322,16	280,51	291	90,01	0,775

Tabla 13.- Incremento máximo de ACTH, Cor y Prl, tras estimulación con CMI (12,5 mg i.v.), en los pacientes y controles.

	T.O.C. (n=30)		CONTROLES (n=7)		p
	MEDIA	ds	MEDIA	ds	
INCREMENTO MAXIMO					
ACTH	32,00	43,99	52,50	52,49	0,340
Cor	58,05	62,53	73,75	51,97	0,569
Prl	342,86	484,98	166,41	237,54	0,394

Tabla 14.- Area bajo la curva de ACTH, Cor y Prl, tras estimulación con CMI (12,5 mg i.v.), en los pacientes y controles.

	T.O.C. (n=30)		CONTROLES (n=6)		p
	MEDIA	ds	MEDIA	ds	
AREA BAJO LA CURVA					
ACTH	1358,67	2095,60	2198,98	2021,17	0,363
Cor	548,01	6676,26	2298,21	6298,27	0,534
Prl	8016,98	19536,37	4827,85	15705,05	0,691

7.4.- COMPARACION DE LAS VARIABLES PSICOPATOLOGICAS Y BIOLOGICAS ESTUDIADAS ENTRE LOS DISTINTOS SUBTIPOS CLINICOS DENTRO DE LOS PACIENTES CON T.O.C..

7.4.1.- COMPARACION DE LOS RESULTADOS DE LA EVALUACION PSICOPATOLOGICA

En la tabla 15 se recogen los resultados de las diferentes escalas y cuestionarios psicopatológicos utilizados para la evaluación clínica de los distintos subgrupos clínicos de los pacientes con T.O.C..

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes subgrupos clínicos al analizar los resultados de las diferentes escalas y cuestionarios utilizados en la evaluación clínica.

Tabla 15.- Puntuaciones de las diferentes escalas psicopatológicas de los distintos subgrupos clínicos.

	T.O.C. CLÁSICOS (n=11)		T.O.C. IMPULSIVOS (n=10)		T.O.C. MIXTOS (n=12)		p
	MEDIA	ds	MEDIA	ds	MEDIA	ds	
Y-BOCS	24,09	7,2	23,70	5,62	24,58	7,90	0,959
Subescala de obsesión (Y-BOCS)	12,55	3,78	12,40	3,86	13,08	3,40	0,897
Subescala de compulsión (Y-BOCS)	11,55	4,46	11,30	4,52	11,50	5,23	0,992
HDRS	10,90	7,87	12,75	7,21	16,45	7,42	0,245
MADRS	14,10	12,24	13,25	11,83	15,91	10,75	0,875
HARS	8,90	7,06	9	4	11,09	6,88	0,677
Subescala de melancolía de Bech	4,50	3,37	4,88	4,64	7,45	4,23	0,218
Escala de impulsividad de Barratt	-2,78	8,33	1,14	9,03	0,50	9,28	0,626

7.4.2.- COMPARACION DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO DE NEUROIMAGEN FUNCIONAL (SPECT).

En la tabla 16 aparecen los resultados del análisis estadístico del flujo sanguíneo las regiones cerebrales estudiadas expresados como un cociente entre la perfusión global en cada una de estas regiones y la perfusión global en el cerebelo .

El subgrupo de pacientes con T.O.C. que presentaban un predominio de síntomas obsesivos impulsivos presentaban un descenso significativo de perfusión al compararlos con el grupo control en las siguientes regiones de interés:

- **TLD** (impulsivos=0,91 (0,08); controles=0,99 (0,07); $p=0,027$).
- **TLI** (impulsivos=0,92(0,07); controles=1,01 (0,06); $p=0,010$).
- **GBI** (impulsivos=0,86 (0,05); controles=0,94 (0,06); $p=0,006$).

Estas diferencias se acercaban a la significación en:

- **FRD** (impulsivos=0,83 (0,04); controles=0,88 (0,06); $p=0,111$).
- **OBD** (impulsivos=0,86 (0,08); controles=0,93 (0,06); $p=0,052$).
- **CI** (impulsivos=0,83 (0,05); controles=0,89 (0,07); $p=0,109$).
- **GBD** (impulsivos=0,88 (0,07); controles=0,95 (0,07); $p=0,070$).

Tabla 16. Comparación de la perfusión en las diferentes regiones cerebrales estudiadas en los distintos subtipos de pacientes con T.O.C. y en el grupo control.

	T.O.C. con síntomas CLASICOS (n=9)		T.O.C. con síntomas IMPULSIVOS (n=9)		T.O.C. con síntomas MIXTOS (n=11)		CONTROLES (n=16)		p
	MEDIA	ds	MEDIA	ds	MEDIA	ds	MEDIA	ds	
PFR	0,95	0,08	0,92	0,05	0,94	0,07	0,95	0,06	0,739
FRD	0,89	0,05	0,83	0,04	0,88	0,05	0,88	0,06	0,111
FRI	0,87	0,05	0,83	0,04	0,88	0,07	0,86	0,05	0,275
PAD	0,89	0,05	0,83	0,05	0,88	0,06	0,86	0,04	0,126
PAI	0,89	0,06	0,83	0,04	0,86	0,06	0,84	0,05	0,193
OBD	0,89	0,08	0,86	0,08	0,86	0,07	0,93	0,06	0,052*
OBI	0,90	0,07	0,88	0,02	0,88	0,07	0,91	0,06	0,369
TED	0,92	0,03	0,85	0,05	0,90	0,09	0,9	0,06	0,232
TEI	0,88	0,03	0,84	0,06	0,88	0,07	0,86	0,06	0,385
CI	0,89	0,06	0,83	0,05	0,84	0,06	0,89	0,07	0,109
CAD	0,94	0,06	0,92	0,07	0,91	0,05	0,96	0,08	0,350
CAI	0,94	0,04	0,90	0,08	0,91	0,05	0,96	0,07	0,144
HCD	0,92	0,07	0,88	0,06	0,89	0,05	0,97	0,08	0,058+
HCI	0,90	0,07	0,88	0,07	0,87	0,05	0,93	0,06	0,030*
TLD	0,96	0,07	0,91	0,08	0,94	0,04	0,99	0,07	0,059+
TLI	0,98	0,05	0,92	0,07	0,95	0,05	1,01	0,06	0,027*
GBD	0,91	0,04	0,88	0,07	0,87	0,02	0,95	0,07	0,010*
GBI	0,91	0,04	0,86	0,05	0,89	0,04	0,94	0,06	0,070*
									0,030+
									0,006*

* Significación estadística ($p<0,1$) al comparar a los pacientes con T.O.C. que presentaban síntomas impulsivos con el grupo control.

+ Significación estadística ($p<0,1$) al comparar a los pacientes con T.O.C. que presentaban síntomas mixtos con el grupo control.

Al comparar el subgrupo de los pacientes con un predominio con síntomas obsesivos mixtos con el grupo control, observamos que el subgrupo de pacientes con T.O.C. que presentaban síntomas obsesivos mixtos también presentaban una hipoperfusión estadísticamente significativa en:

-GBD (mixto=0,87 (0,02); controles=0,95 (0,07); $p=0,030$).

Esta hipoperfusión se acercaba a la significación en:

-HCD (mixto=0,89 (0,05); controles=0,97 (0,08); $p=0,058$).

-HCI (mixto=0,87 (0,05); controles=0,93 (0,06); $p=0,059$).

No se encontraron diferencias significativas entre el grupo de pacientes con T.O.C. con síntomas obsesivos clásicos y los controles. Tampoco se encontraron diferencias significativas al comparar los distintos subgrupos clínicos entre sí.

Aunque no existían diferencias significativas, los pacientes con T.O.C. con síntomas obsesivos clásicos presentaban una mayor perfusión que los controles en diversas regiones corticales (lóbulo frontal, temporal y parietal) (Figura 5, ver anexo de gráficos).

En general, los pacientes con T.O.C. con síntomas obsesivos impulsivos presentaban un flujo vascular cerebral disminuido en diversas regiones corticales y subcorticales al compararlos con los otros subgrupos de los pacientes con T.O.C. sin que estas diferencias lleguen a alcanzar significación estadística (Figura 5, ver anexo de gráficos).

7.4.3.- COMPARACION DEL ESTUDIO DE LOS RESULTADOS DEL TEST DE CMI.

Estudio de la curva de ACTH tras estimulación con CMI

En la figura 6 (ver anexo de gráficos) se representan las curvas de respuesta de ACTH tras la estimulación con CMI en los diferentes subgrupos clínicos de los pacientes con T.O.C. y en el grupo control. Al aplicar el análisis de la varianza no aparecen diferencias significativas ($p=0,226$) entre la curva de los diferentes subgrupos clínicos dentro de los pacientes con T.O.C. y el grupo control. Tampoco aparecen diferencias con significación estadística en los distintos tiempos de determinación estudiados (Tabla 17).

Tabla 17.- Concentración media y desviación estandar de la ACTH en los distintos tiempos de determinación en los subtipos de pacientes con T.O.C..

TIEMPO DE LA DETERMINACIÓN	T.O.C. con síntomas CLÁSICOS (n=10)		T.O.C. con síntomas IMPULSIVOS (n=8)		T.O.C. con síntomas MIXTOS (n=12)	
	MEDIA	ds	MEDIA	ds	MEDIA	ds
MINUTO -30	26,42	11,90	22,4	12,93	21,67	10,73
MINUTO 0	21,1	7,66	15,54	7,79	19,03	9,27
MINUTO 15	41,57	37,41	42	34,15	56,2	61,82
MINUTO 30	31,8	22,88	38,92	22,44	54,07	48,81
MINUTO 60	17,14	11,57	30,88	16,68	31,21	18,72
MINUTO 90	14,55	7,22	20,08	8,77	28,07	13,31

Tampoco aparecen diferencias significativas al comparar la concentración basal ($p=0,839$), el incremento máximo ($p=0,487$) y el área bajo la curva ($p=0,172$) entre los subgrupos entre sí y con el grupo control (tablas 20, 21 y 22).

Estudio de la curva de Cor tras estimulación con CMI

En la figura 7 (ver anexo de gráficos) se representan las curvas de respuesta de Cor tras la estimulación con CMI de los diferentes subgrupos clínicos de pacientes con T.O.C. y del grupo control. El análisis de la varianza revela diferencias significativas ($p=0,001$) entre los diferentes subtipos clínicos de los pacientes con T.O.C. y el grupo control.

Las diferencias apreciadas en la curva de Cor no vienen marcadas por diferencias en la respuesta hormonal de los distintos subgrupos clínicos, dentro de los pacientes con T.O.C., entre sí. Además las curvas hormonales de los distintos subgrupos clínicos se comportan de forma similar en el tiempo.

Las diferencias que aparecen al comparar el grupo control con los tres subgrupos clínicos, vienen marcadas fundamentalmente por diferencias entre el grupo control y el subgrupo de pacientes con T.O.C. con síntomas obsesivos clásicos que presentan un descenso de los niveles de Cor que se acerca a la significación estadística en el minuto 90' ($p=0,018$). (Tabla 18).

Al hacer la comparación de la concentración basal ($p=0,619$), del incremento máximo ($p=0,678$) y del área bajo la curva ($p=0,585$) entre los subgrupos entre sí y con el grupo control no encontramos diferencias significativas (tablas 20, 21 y 22).

Tabla 18.- Concentración media y desviación estandar de Cor en los distintos tiempos de determinación en los subtipos de pacientes con T.O.C..

TIEMPO DE LA DETERMINACIÓN	T.O.C. con síntomas CLÁSICOS (n=10)		T.O.C. con síntomas IMPULSIVOS (n=8)		T.O.C. con síntomas MIXTOS (n=12)	
	MEDIA	ds	MEDIA	ds	MEDIA	ds
MINUTO -30	204,6	96	191,5	22,56	167,75	47,37
MINUTO 0	168,1	77,68	177,12	74,52	152,91	62,49
MINUTO 15	198	76,73	172,87	98,67	185	94,80
MINUTO 30	193,8	72,35	183,75	86,75	183,16	98,22
MINUTO 60	171,8	49,52	185,75	104,57	188,18	108,93
MINUTO 90 *	153	40,08	169,37	72,51	183,54	88,20

*p<0.05

Estudio de la curva de Prl tras estimulación con CMI

En la figura 8 (ver anexo de gráficos) se representa la curva de respuesta de Prl tras la estimulación con CMI, de los diferentes subgrupos clínicos de pacientes con T.O.C. y del grupo control. El análisis de la varianza no refleja diferencias significativas ($p=0,483$) entre la curva de Prl de los diferentes subtipos de T.O.C. y el grupo control. Tampoco aparecen diferencias con significación estadística en los distintos tiempos de determinación estudiados (Tabla 19).

Tabla 19.- Concentración media y desviación estandar de la Prl en los distintos tiempos de determinación en los subtipos de pacientes con T.O.C..

TIEMPO DE LA DETERMINACIÓN	T.O.C. con síntomas CLÁSICOS (n=10)		T.O.C. con síntomas IMPULSIVOS (n=8)		T.O.C. con síntomas MIXTOS (n=12)	
	MEDIA	ds	MEDIA	ds	MEDIA	ds
MINUTO -30	245,7	118,74	526,75	741,94	299,25	149,15
MINUTO 0	240,7	114,04	277,88	190,64	369,83	393,34
MINUTO 15	425,8	286,28	417,50	380,16	595,42	646,99
MINUTO 30	374,7	231,97	658,88	967,54	360,17	271,05
MINUTO 60	421,6	406,96	337,63	207,08	336,45	185,27
MINUTO 90	343,7	211,44	354,25	267,13	298,64	133,91

Al hacer la comparación de la concentración basal ($p=0,619$), del incremento máximo ($p=0,678$) y del área bajo la curva ($p=0,495$) entre los subgrupos entre sí y con el grupo control tampoco encontramos diferencias significativas al aplicar el método estadístico (tablas 20, 21 y 22).

Tabla 20.- Comparación de la concentración media basal de ACTH, Cor y Prl entre los distintos subtipos clínicos de pacientes con T.O.C. y el grupo control.

	T.O.C. con síntomas CLÁSICOS (n=10)		T.O.C. con síntomas IMPULSIVOS (n=8)		T.O.C. con síntomas MIXTOS (n=12)		CONTROLES (n=6)		
MEDIA BASAL	MEDIA	ds	MEDIA	ds	MEDIA	ds	MEDIA	ds	p
ACTH	23,76	8,56	18,97	10	20,35	9,80	20,55	10,54	0,839
Cor	186,35	85,61	184,31	38,46	160,33	52,11	254,50	133,36	0,123
Prl	243,20	116,22	402,31	462,80	334,54	222,68	291	90,01	0,619

Tabla 21.- Comparación del incremento máximo de ACTH, Cor y Prl tras estimulación con CMI (12 mg i.v.) entre los diferentes subtipos clínicos de pacientes con T.O.C. y el grupo control.

	T.O.C. con síntomas CLÁSICOS (n=10)		T.O.C. con síntomas IMPULSIVOS (n=8)		T.O.C. con síntomas MIXTOS (n=12)		CONTROLES (n=6)		
INCREMENTO MAXIMO	MEDIA	ds	MEDIA	ds	MEDIA	ds	MEDIA	ds	p
ACTH	24,85	34,35	15,90	18,55	45,05	56,59	52,50	52,49	0,487
Cor	52,85	60,68	55,43	62,08	64,12	69,08	73,75	51,97	0,916
Prl	321,20	440,14	466,12	621,59	278,75	446,93	166,41	237,54	0,678

Tabla 22.- Comparación del área bajo la curva de ACTH, Cor y Prl entre los diferentes subtipos clínicos de pacientes con T.O.C..

	T.O.C. con síntomas CLÁSICOS (n=10)		T.O.C. con síntomas IMPULSIVOS (n=8)		T.O.C. con síntomas MIXTOS (n=12)		
AREA BAJO LA CURVA	MEDIA	ds	MEDIA	ds	MEDIA	ds	p
ACTH	244,71	1778,21	1341	1334,78	2234,91	2401,41	0,172
Cor	-507	7707	-450	7047	2233,63	5615,34	0,585
Prl	13926,75	2267,90	3452,81	19397,36	5963,86	16924,96	0,495

7.5.- COMPARACION DE LAS VARIABLES PSICOPATOLOGICAS Y BIOLOGICAS ESTUDIADAS DE LOS PACIENTES CON T.O.C. CON Y SIN DEPRESION

7.5.1.- COMPARACION DE LOS RESULTADOS DE LA EVALUACION PSICOPATOLOGICA

En la tabla 23 se recogen los resultados de las diferentes escalas y cuestionarios psicopatológicos utilizados para la evaluación clínica de los pacientes con T.O.C. con y sin depresión.

Tabla 23.- Puntuaciones de las diferentes escalas psicopatológicas de los pacientes con T.O.C. con y sin depresión asociada.

	T.O.C. con DEPRESIÓN (n=11)		T.O.C. sin DEPRESIÓN (n=18)		p
	MEDIA	ds	MEDIA	ds	
Y-BOCS	27,27	5,18	23,39	7,66	0,150
Subescala de obsesión (Y-BOCS)	14,73	2,87	12,11	3,58	0,50*
Subescala de compulsión (Y-BOCS)	12,55	4,20	11,28	5,24	0,504
HDRS	18,45	5,07	10,50	7,48	0,004*
MADRS	24,55	8,56	8,44	7,73	0,001*
HARS	14	4,96	7,17	5,43	0,002*
Subescala de melancolía de Bech	7,73	3,50	4,50	4,15	0,041*
Escala de impulsividad de Barratt	1,89	9,20	-1,71	8,45	0,326

*p ≤ 0.05

Como se esperaba existe un aumento estadísticamente significativo en las puntuaciones de las escalas de depresión en los pacientes con T.O.C. con depresión asociada en el momento del estudio al compararlos con aquellos pacientes con T.O.C. que no presentaban clínica depresiva, estas diferencias aparecían en:

-HDRS (T.O.C. con depresión=18,45 (5,07); T.O.C. sin depresión=10,50 (7,48);
p=0,004).

-MADRS (T.O.C. con depresión=24,55 (8,56); T.O.C. sin depresión=8,44 (7,73);
p=0,001).

-Subescala de melancolía de Bech (T.O.C. con depresión=7,73 (3,50); T.O.C. sin
depresión=4,50 (4,15); p=0,041).

Además observamos que los pacientes con T.O.C. con depresión asociada también
presentaron un aumento significativo en:

-Subescala de obsesión (T.O.C. con depresión=14,73 (2,87); T.O.C. sin
depresión=12,11 (3,58); p=0,050).

-HARS (T.O.C. con depresión=14 (4,96); T.O.C. sin depresión=7,17 (5,43); p=0,002).

7.5.2.- COMPARACION DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO DE NEUROIMAGEN FUNCIONAL (SPECT).

En la tabla 24 aparecen los resultados del análisis del flujo sanguíneo de las regiones
cerebrales estudiadas expresados como un cociente entre la actividad en cada una de
estas regiones y la actividad en el cerebelo.

Tabla 24.- Comparación de la perfusión entre las diferentes regiones cerebrales estudiadas en los pacientes con T.O.C. con y sin depresión asociada y en el grupo control.

	T.O.C. sin DEPRESION (n=17)		T.O.C. con DEPRESION (n=10)		CONTROLES (n=16)		p
	MEDIA	ds	MEDIA	ds	MEDIA	ds	
PFR	0,94	0,07	0,93	0,08	0,95	0,06	0,857
FRD	0,87	0,06	0,87	0,06	0,88	0,06	0,909
FRI	0,86	0,06	0,86	0,07	0,86	0,05	0,996
PAD	0,88	0,05	0,88	0,07	0,86	0,04	0,641
PAI	0,86	0,07	0,85	0,05	0,84	0,05	0,699
OBD	0,86	0,07	0,89	0,08	0,93	0,06	0,017*
OBI	0,89	0,06	0,87	0,06	0,91	0,06	0,247
TED	0,89	0,06	0,89	0,09	0,9	0,06	0,985
TEI	0,87	0,06	0,87	0,06	0,86	0,06	0,839
CI	0,85	0,06	0,86	0,07	0,89	0,07	0,325
CAD	0,92	0,05	0,93	0,07	0,96	0,08	0,372
CAI	0,92	0,06	0,91	0,07	0,96	0,07	0,225
HCD	0,88	0,06	0,92	0,06	0,97	0,08	0,008*
HCI	0,88	0,05	0,88	0,07	0,93	0,06	0,099
TLD	0,94	0,06	0,93	0,09	0,99	0,07	0,145
TLI	0,95	0,05	0,95	0,08	1,01	0,06	0,052
GBD	0,88	0,03	0,9	0,07	0,95	0,07	0,008*
GBI	0,87	0,04	0,9	0,05	0,94	0,06	0,035*

* p<0,05

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar los T.O.C. con depresión asociada con aquellos T.O.C. que no presentaban depresión asociada en el momento de la prueba.

Al analizar la perfusión en el grupo de los pacientes con T.O.C. con depresión asociada y compararlo con el grupo control, observamos que los pacientes con depresión asociada presentaban una disminución de la perfusión cercana a la significación en:

-HCI (T.O.C. depr=0,88 (0,07); control=0,93 (0,06); p=0,104).

-TLD (T.O.C.depr=0,93 (0,09); control=0,99 (0,07); p=0,145).

-**TLI** (T.O.C. depr=0,95 (0,08); control=1,01 (0,06); p=0,117).

Los pacientes con T.O.C. que no presentaban depresión asociada en el momento del estudio presentaron un descenso estadísticamente significativo de la perfusión al compararlos con el grupo control, en las siguientes regiones cerebrales:

-**OBD** (T.O.C. sin depr=0,86 (0,07); control=0,93 (0,06); p=0,017).

-**HCD** (T.O.C. sin depr=0,88 (0,06); control=0,97 (0,08); p=0,008).

-**GBD** (T.O.C. sin depr=0,88 (0,03); control=0,95 (0,07); p=0,008).

-**GBI** (T.O.C. sin depr=0,87 (0,04); control=0,94 (0,06); p=0,035).

Este descenso de la perfusión se acercaba a la significación estadística en las siguientes regiones:

-**HCI** (T.O.C. sin depr.=0,88 (0,05); control=0,93 (0,06); p=0,099).

-**TLI** (T.O.C. sin depr.=0,95 (0,05); control=1,01(0,06); p=0,052).

7.5.3.- COMPARACION DEL ESTUDIO DE LOS RESULTADOS DEL TEST DE CMI.

Estudio de la curva de ACTH tras estimulación con CMI

En la figura 9 (ver anexo de gráficos) se representan las curvas de respuesta de ACTH tras la estimulación con CMI, en los pacientes con T.O.C. con y sin depresión asociada y en el grupo control.

Tabla 25.- Concentración media y desviación estandar de la ACTH en los distintos tiempos de determinación en los pacientes con T.O.C. con y sin depresión asociada.

TIEMPO DE LA DETERMINACIÓN	T.O.C. con DEPRESION (n=10)		T.O.C. sin DEPRESION (n=16)	
	MEDIA	ds	MEDIA	ds
MINUTO -30	23,14	11,68	23,22	12,31
MINUTO 0	16,01	6,48	20,05	8,90
MINUTO 15	22,35	10,02	54	58,95
MINUTO 30	24,02	14,51	48,85	44,36
MINUTO 60	24,07	17,72	25,66	17,58
MINUTO 90	21,37	18,04	22,26	8,05

Al aplicar el análisis de la varianza aparecen diferencias significativas ($p=0,05$) entre la curva de ACTH en los T.O.C. con y sin depresión asociada. Dichas diferencias vienen motivadas por una falta de estimulación de la ACTH en los pacientes con depresión asociada.

No encontramos diferencias significativas en la concentración basal ($p=0,768$), el incremento máximo ($p=0,325$) y el área bajo la curva ($p=0,223$) de la ACTH, de los pacientes con T.O.C. con y sin depresión y del grupo control, al aplicar el método estadístico (tablas 28, 29 y 30).

Estudio de la curva de Cor tras estimulación con CMI

En la figura 10 (ver anexo de gráficos) se representa la curva de respuesta de Cor tras la estimulación con CMI en los pacientes con T.O.C. con y sin depresión asociada y en el grupo control. Tras aplicar el análisis de la varianza no aparecen diferencias

significativas ($p=0.341$) entre la curva de COR de los pacientes con T.O.C. con y sin depresión asociada.

Sí aparecen diferencias, con significación estadística de $p < 0,001$, al comparar la curva de estimulación de los controles con ambas curvas de los pacientes con T.O.C. (con y sin depresión asociada), presentando los controles un aumento con significación estadística en su respuesta de Cor a la estimulación con CMI. Aunque no aparecen diferencias significativas en los distintos tiempos de determinación (Tabla 26).

No encontramos diferencias significativas al comparar la concentración basal ($p=0,114$), el incremento máximo ($p=0,645$) y el área bajo la curva ($p=0,958$) del Cor, de los pacientes con T.O.C. con y sin depresión y del grupo control (tablas 28, 29 y 30).

Tabla 26.- Concentración media y desviación estándar de la Cor en los distintos tiempos de determinación en los pacientes con T.O.C. con y sin depresión asociada.

TIEMPO DE LA DETERMINACIÓN	T.O.C. con DEPRESION (n=10)		T.O.C. sin DEPRESION (n=16)	
	MEDIA	ds	MEDIA	ds
MINUTO -30	201,2	91,30	178,5	48,68
MINUTO 0	168,6	72,21	156,62	55,58
MINUTO 15	191,7	85,83	169,06	88,56
MINUTO 30	180	74,86	174,87	95,03
MINUTO 60	179,1	85,65	164,26	87,18
MINUTO 90	175,6	83,40	159	64,47

Estudio de la curva de Prl tras la estimulación con CMI

En la figura 11 (ver anexo de gráficos) se representan las curvas de respuesta de Prl tras la estimulación con CMI, en los pacientes con T.O.C. con y sin depresión asociada y en el grupo control. No aparecen diferencias significativas ($p=0,341$) entre la curva de los pacientes con T.O.C. con y sin depresión asociada tras aplicar el análisis de la varianza. Tampoco aparecen diferencias con significación estadística al comparar las medias en los distintos tiempos de determinación.

Tabla 27.- Concentración media y desviación estandar de la Prl en los distintos tiempos de determinación en los pacientes con T.O.C. con y sin depresión asociada.

TIEMPO DE LA DETERMINACIÓN	T.O.C. con DEPRESION (n=10)		T.O.C. sin DEPRESION (n=16)	
	MEDIA	ds	MEDIA	ds
MINUTO -30	470,5	657,92	242,75	119,63
MINUTO 0	299	175,01	306,75	352,54
MINUTO 15	451,3	296,57	475,62	590,30
MINUTO 30	566	846,13	340,5	284,97
MINUTO 60	333,8	170,68	375,33	355,96
MINUTO 90	374	258,86	289,33	164,85

Tampoco aparecen diferencias con significación estadística al analizar los resultados de la concentración basal ($p=0,183$), el incremento máximo ($p=0,645$) y el área bajo la curva ($p=0,497$) de la Prl, de los pacientes con T.O.C. con y sin depresión asociada y del grupo control (tablas 28, 29 y 30).

Tabla 28.- Comparación de la concentración media basal de ACTH, Cor y Pri entre los pacientes con T.O.C. con y sin depresión asociada y con el grupo control.

	T.O.C. con DEPRESIÓN (n=10)		T.O.C. sin DEPRESIÓN (n=16)		CONTROLES (n=7)		p
	MEDIA	ds	MEDIA	ds	MEDIA	ds	
MEDIA BASAL							
ACTH	19,57	8,22	21,63	10,20	20,55	10,54	0,768
Cor	184,90	80,58	167,56	49,70	254,50	133,36	0,114
Pri	384,75	408,18	274,75	204,08	291	90,01	0,183

Tabla 29.- Comparación del incremento máximo de ACTH, Cor y Pri entre los pacientes con T.O.C. con y sin depresión asociada y con el grupo control.

	T.O.C. con DEPRESION (n=10)		T.O.C. sin DEPRESION (n=16)		CONTROLES (n=7)		p
	MEDIA	ds	MEDIA	ds	MEDIA	ds	
INCREMENTO MAXIMO							
ACTH	14,35	13,41	41,33	55,56	52,50	52,49	0,325
Cor	53,35	62,20	46,53	58,99	73,75	51,97	0,632
Pri	298,90	496,62	380,84	526,84	166,41	237,54	0,645

Tabla 30.- Comparación del área bajo la curva de ACTH, Cor y Pri entre los pacientes con T.O.C. con y sin depresión asociada.

	T.O.C. con DEPRES. (n=10)		T.O.C. sin DEPRES. (n=16)		p
	MEDIA	ds	MEDIA	ds	
AREA BAJO LA CURVA					
ACTH	324,32	1616,05	1616,31	2354,77	0,223
Cor	-270,75	7753,19	-122,50	6237,88	0,958
Pri	3885,75	17871,87	9284	20490,19	0,497

7.6.- COMPARACION DE LAS VARIABLES PSICOPATOLOGICAS Y BIOLOGICAS ESTUDIADAS DE LOS PACIENTE CON T.O.C. CON Y SIN TICS ASOCIADOS.

7.6.1.- COMPARACION DE LOS RESULTADOS DE LA EVALUACION PSICOPATOLOGICA

En la tabla 31 se recogen los resultados de las diferentes escalas y cuestionarios psicopatológicos utilizados para la evaluación clínica de los pacientes con T.O.C. con y sin tics asociados.

Tabla 31.- Comparación de las puntuaciones de las escalas psicopatológicas entre los pacientes con T.O.C. con y sin trastorno de tics asociado.

	T.O.C. sin TICS (n=21)		T.O.C. con TICS (n=8)		p
	MEDIA	ds	MEDIA	ds	
Y-BOCS	26,71	5,85	20	7,78	0,018*
Subescala de obsesión (Y-BOCS)	13,95	3,12	10,88	3,72	0,033*
Subescala de compulsión (Y-BOCS)	12,76	4,40	9,13	5,22	0,069+
HDRS	14,19	8,03	11,75	6,71	0,453
MADRS	15,52	12,50	12	8,42	0,459
HARS	10,52	6,70	7,75	4,20	0,287
Subescala de melancolía de Bech	6	4,23	5	4,17	0,573
Escala de impulsividad de Barratt	-1,33	9,25	1,50	7,50	0,455

* P< 0,05

+ P< 0.1

Al analizar los resultados de las diferentes escalas y cuestionarios utilizados observamos que los pacientes con T.O.C. que tenían tics asociados a su patología obsesiva presentaban una descenso significativo, al compararlos con los pacientes con T.O.C. sin tics asociados, en la puntuación de las siguientes escalas:

-Escala de Y-BOCS (T.O.C. sin tics=26,71(5,85); T.O.C. con tics=20(7,78); p=0,018).

-Subescala de obsesión (T.O.C. sin tics=13,95(3,12); T.O.C. con tics=10,88 (3,72); p=0,033).

También existía un descenso, que se acercaban a la significación estadística, en la puntuación de:

-Subescala de compulsión (T.O.C. sin tics=12,76 (4,40); T.O.C. con tics=9,13 (5,22); $p=0,069$).

7.6.2.- COMPARACION DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO DE NEUROIMAGEN FUNCIONAL (SPECT).

En la tabla 32 aparecen los resultados del análisis del flujo sanguíneo cerebral de las regiones cerebrales estudiadas expresados como un cociente entre la perfusión en cada una de estas regiones y la perfusión en el cerebelo.

Observamos un aumento de la perfusión con significación estadística en los pacientes con T.O.C. que presentaban tics asociados al compararlos con aquellos pacientes que no presentaban un trastorno de tics asociado en la siguientes regiones de interés (Figura 12) (ver anexo de gráficos):

- CAD (T.O.C. con tics = 0,95 (0,02); T.O.C. sin tics = 0,92 (0,07); $p=0,009$).

Estas diferencias se acercaban a la significación en:

- FRI (T.O.C. con tics = 0,89 (0,08); T.O.C. sin tics = 0,85 (0,05); $p=0,084$).

Tabla 32.- Comparación de la perfusión en las diferentes regiones cerebrales estudiadas entre los pacientes con T.O.C. con y sin tics asociados y el grupo control.

	T.O.C. SIN TICS (n=20)		T.O.C. CON TICS (n=7)		CONTROLES (n=16)		p
	MEDIA	ds	MEDIA	ds	MEDIA	ds	
PFR	0,93	0,07	0,95	0,08	0,95	0,06	0,340
FRD	0,87	0,05	0,87	0,07	0,88	0,06	0,219
FRI	0,85	0,05	0,89	0,08	0,86	0,05	0,084
PAD	0,86	0,05	0,90	0,07	0,86	0,04	0,245
PAI	0,85	0,07	0,86	0,05	0,84	0,05	0,702
OBD	0,87	0,08	0,89	0,07	0,93	0,06	0,687
OBI	0,87	0,06	0,92	0,04	0,91	0,06	0,693
TED	0,88	0,07	0,92	0,07	0,90	0,06	0,429
TEI	0,87	0,06	0,87	0,07	0,86	0,06	0,998
CI	0,85	0,07	0,87	0,05	0,89	0,07	0,558
CAD	0,92	0,07	0,95	0,02	0,96	0,08	0,009*
CAI	0,91	0,06	0,94	0,06	0,96	0,07	0,835
HCD	0,90	0,06	0,90	0,07	0,97	0,08	0,664
HCI	0,88	0,06	0,90	0,06	0,93	0,06	0,629
TLD	0,93	0,08	0,94	0,07	0,99	0,07	0,903
TLI	0,95	0,06	0,94	0,07	1,01	0,06	0,761
GBD	0,89	0,06	0,89	0,02	0,95	0,07	0,169
GBI	0,89	0,05	0,87	0,04	0,94	0,06	0,621

* p<0,05

7.6.3.- COMPARACION DEL ESTUDIO DE LOS RESULTADOS DEL TEST DE CMI.

Estudio de la curva de ACTH tras la estimulación con CMI

En la figura 13 (ver anexo de gráficos) se representan las curvas de respuesta de ACTH tras la estimulación con CMI en los pacientes con T.O.C. con y sin tics asociados y en el grupo control.

Tabla 33.- Concentración media y desviación estandar de la ACTH en los distintos tiempos de determinación en los pacientes con T.O.C. con y sin tics asociados.

TIEMPO DE DETERMINACIÓN	T.O.C. con TICS (n=8)		T.O.C sin TICS (n=18)	
	MEDIA	ds	MEDIA	ds
MINUTO -30	26,28	13,27	21,76	10,65
MINUTO 0	23,33	7,97	16,36	8,08
MINUTO 15	55,5	39,94	36,26	51,76
MINUTO 30	59	40,13	30,80	35,36
MINUTO 60	41,58	16	17,46	13,86
MINUTO 90	33,13	13,75	16,30	7,19

Al aplicar el análisis de la varianza aparecen diferencias significativas ($p=0,003$) al comparar la curva de estimulación de ACTH en los pacientes con T.O.C. con y sin tics asociados. Dicha diferencia viene motivada por una aumento en la curva de respuesta de la ACTH al estímulo serotoninérgico en los pacientes con trastorno de tics asociado. No se objetivaron diferencias con significación estadística al comparar las medias de los distintos tiempos de determinación (Tabla 33).

La concentración media basal ($p=0,223$), el incremento máximo ($p=0,241$) y el área bajo la curva ($p=0,181$) de la ACTH de los pacientes con T.O.C. con y sin tics asociados y del grupo control no presentaban diferencias significativas al aplicar el método estadístico (tablas 36, 37 y 38).

Estudio de la curva de Cor tras la estimulación con CMI

En la figura 14 (ver anexo gráficas) se representan las curvas de respuesta de Cor tras la estimulación con CMI en los pacientes con T.O.C. con y sin tics asociados y del grupo control.

Tabla 34.- Concentración media y desviación estandar de la Cor en los distintos tiempos de determinación en los pacientes con T.O.C. con y sin tics asociados.

TIEMPO DE DETERMINACION	T.O.C. con TICS (n=8)		T.O.C sin TICS (n=18)	
	MEDIA	ds	MEDIA	ds
MINUTO -30	177,87	45,55	191,38	70,23
MINUTO 0	159,75	55,82	161,88	74,67
MINUTO 15	205,75	72,16	165,33	93,13
MINUTO 30	227,50	87,51	154,33	80,18
MINUTO 60	240,50	85,16	137,11	80,65
MINUTO 90	213,62	75,02	143,05	60,27

En el análisis de la varianza aparecen diferencias significativas ($p=0,001$) entre la curva de Cor tras estimulación en los pacientes con T.O.C. con tics asociados y los pacientes con T.O.C. que no presentaban tics. Esta diferencia viene marcada por un aumento de respuesta al estímulo en los pacientes con T.O.C. con tics al compararlos con los T.O.C. sin tics asociados. No se objetivaron diferencias con significación estadística al comparar las medias de los distintos tiempos de determinación (Tabla 34).

Al comparar la concentración basal ($p=0,775$) no aparecen diferencias con significación estadística en los pacientes con T.O.C. con y sin tics asociados y el grupo control (Tabla 36).

El incremento máximo de Cor está aumentado en los pacientes con T.O.C. que presentan tics asociados (media=93,31 (67,91)) al compararlos con pacientes con T.O.C. sin tics (media=29,52 (43,71)) con una diferencia significativa ($p=0,008$). (Tabla 37).

Existe un aumento del área bajo la curva de Cor, con una significación de ($p=0,006$), en los pacientes con T.O.C. con tics asociados (media=4974,38 (4839,64)) al compararlos con aquellos pacientes con T.O.C. sin tics asociados (media=-2608,20 (6170,32)). (Tabla 38).

Estudio de la curva de PrI tras la estimulación con CMI

En la figura 15 (ver anexo de gráficos) se representan las curvas de respuesta de PrI tras la estimulación con CMI, en los pacientes con T.O.C. con y sin tics asociados y en el grupo control. Después de aplicar el análisis de la varianza aparecen diferencias significativas ($p=0,048$) entre la curva de PrI de los pacientes con T.O.C. con tics asociados y aquellos pacientes con T.O.C. sin trastorno de tics. Estas diferencias vienen marcadas por un aplanamiento en la curva de estimulación en los pacientes con T.O.C. con tics asociados. No se objetivaron diferencias con significación estadística al comparar las medias de los distintos tiempos de determinación (Tabla 35).

Tabla 35.- Concentración media y desviación estándar de la PrI en los distintos tiempos de determinación en los pacientes con T.O.C. con y sin tics asociados.

TIEMPO DE DETERMINACION	T.O.C. con TICS (n=8)		T.O.C sin TICS (n=18)	
	MEDIA	ds	MEDIA	ds
MINUTO -30	225,25	67,96	377,06	459,37
MINUTO 0	192,75	51,55	353,11	310,25
MINUTO 15	354,50	221,44	515,94	535,53
MINUTO 30	289,25	160,72	488,56	613,45
MINUTO 60	287,13	515,15	392,41	317,74
MINUTO 90	284,50	115,31	341,41	221,71

Al comparar la concentración basal ($p=0,222$), el incremento máximo ($p=0,254$) y el área bajo la curva ($p=0,813$) de la Prl, de los pacientes con T.O.C. con y sin tics asociados y del grupo control no encontramos diferencias significativas al aplicar el método estadístico (tablas 36, 37 y 38).

Tabla 36.- Comparación de la concentración media basal de ACTH, Cor y Prl entre los pacientes con T.O.C. con y sin tics asociados y el grupo control.

	T.O.C. con TICS (n=8)		T.O.C. sin TICS (n=18)		CONTROLES (n=7)		p
	MEDIA	ds	MEDIA	ds	MEDIA	ds	
MEDIA BASAL							
ACTH	24,80	10,38	19,06	8,64	20,55	10,54	0,223
Cor	168,81	49,08	176,63	68,66	254,50	133,36	0,775
Prl	209	57,37	365,08	346,47	291	90,01	0,222

Tabla 37.- Comparación del incremento máximo de ACTH, Cor y Prl entre los pacientes con T.O.C. con y sin tics asociados y el grupo control.

	T.O.C. con TICS (n=8)		T.O.C. sin TICS (n=18)		CONTROLES (n=7)		p
	MEDIA	ds	MEDIA	ds	MEDIA	ds	
INCREMENTO MAXIMO							
ACTH	49,58	33,72	23	49,72	52,50	52,49	0,254
Cor	93,31	67,91	29,52	43,71	73,75	51,97	0,008*
Prl	171,56	200,74	428,33	582,95	166,41	237,54	0,241

* $p<0.05$

Tabla 38.- Comparación del área bajo la curva de ACTH, Cor y Prl en los pacientes con T.O.C. con y sin tics asociados.

	T.O.C. con TICS (n=8)		T.O.C. sin TICS (n=18)		p
	MEDIA	ds	MEDIA	ds	
AREA BAJO LA CURVA					
ACTH	2088	1014,71	626,81	2422,83	0,181
Cor	4974,37	4839,64	-2608,20	6586,43	0,006*
Prl	8555,62	12748,87	6539,56	22042,90	0,813

* $p<0.05$

7.7.- COMPARACION DE LAS VARIABLES PSICOPATOLOGICAS Y BIOLOGICAS ESTUDIADAS DE LOS PACIENTES CON T.O.C DE CORTA Y LARGA EVOLUCION CLINICA.

7.7.1.- COMPARACION DE LOS RESULTADOS DE LA EVALUACION PSICOPATOLOGICA

En la tabla 39 se recogen los resultados de las diferentes escalas y test psicopatológicos utilizados para la evaluación clínica de los T.O.C. de corta y larga de evolución.

Tabla 39.- Comparación de las puntuaciones de las diferentes escalas psicopatológicas de los pacientes con T.O.C. con una evolución clínica larga y corta.

	T.O.C. de CORTA EVOLUCION (n=5)		T.O.C de LARGA EVOLUCION (n=24)		p
	MEDIA	ds	MEDIA	ds	
Y-BOCS	19,80	6,83	25,92	6,68	0,075*
Subescala de obsesión (Y-BOCS)	10,80	3,27	13,58	3,44	0,109
Subescala de compulsión (Y-BOCS)	9	3,94	12,33	4,88	0,165
HDRS	12	8,03	13,83	7,71	0,635
MADRS	15,80	11,97	14,29	11,30	0,790
HARS	9,20	6,26	9,88	6,28	0,828
Subescala de melancolía de Bech	6,20	4,55	5,63	4,18	0,785
Escala de impulsividad de Barratt	-0,20	10,28	-0,52	8,58	0,942

*p<0,1

Los resultados de las diferentes escalas y cuestionarios utilizados para el estudio clínico de los pacientes, revela un aumento en las puntuaciones, cercano a la significación estadística, en los pacientes con T.O.C. que tenían una evolución clínica de la enfermedad mayor de un año al compararlos con los pacientes con T.O.C. que tenían una evolución clínica corta, en las siguientes escalas:

- La puntuación global de la Y-BOCS (T.O.C. con una larga evoluc.=25,92 (6,68); T.O.C. con una corta evoluc.=19,80 (6,83); $p=0,075$).

- La subescala de obsesion (Y-BOCS) (T.O.C. con larga evoluc.= 13,58 (3,44); T.O.C. con corta evoluc.=10,80 (3,27); $p=0,109$).

7.7.2.- COMPARACION DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO DE NEUROIMAGEN FUNCIONAL (SPECT).

En la tabla 40 aparecen los resultados del análisis del flujo sanguíneo cerebral de las regiones cerebrales estudiadas expresados como un cociente entre la perfusión en cada una de estas regiones y la perfusión en el cerebelo.

El análisis de la actividad de las diferentes regiones de interés revela un descenso estadísticamente significativo en el grupo de pacientes con T.O.C. de larga evolución al compararlos con los que presentaban una evolución corta de los síntomas en las siguientes regiones de interés:

-OBD (T.O.C. larga evoluc.=0,86 (0,07); T.O.C. corta evoluc.=0,94 (0,07); $p=0,039$).

-TLD (T.O.C. larga evoluc.=0,92 (0,06); T.O.C. corta evoluc.=1,01 (0,07); $p=0,047$).

-TLI (T.O.C. larga evoluc.=0,93 (0,05); T.O.C. corta evoluc.=1,01 (0,06); $p=0,038$).

Tabla 40.- Comparación de la perfusión en las diferentes regiones cerebrales estudiadas en los pacientes con T.O.C. con una evolución clínica larga y corta y en el grupo control.

	T.O.C. con EVOLUCION CORTA (n=5)		T.O.C. con EVOLUCION LARGA (n=22)		CONTROLES (n=16)		p
	MEDIA	ds	MEDIA	ds	MEDIA	ds	
PFR	0,98	0,03	0,92	0,07	0,95	0,06	0,278
FRD	0,90	0,04	0,86	0,06	0,88	0,06	0,446
FRI	0,91	0,06	0,85	0,06	0,86	0,05	0,095
PAD	0,89	0,09	0,87	0,05	0,86	0,04	0,659
PAI	0,88	0,06	0,85	0,06	0,84	0,05	0,496
OBD	0,94	0,07	0,86	0,07	0,93	0,06	0,039*
OBI	0,94	0,05	0,87	0,05	0,91	0,06	0,069
TED	0,90	0,06	0,89	0,07	0,90	0,06	0,990
TEI	0,88	0,04	0,87	0,06	0,86	0,06	0,769
CI	0,91	0,06	0,84	0,06	0,89	0,07	0,067
CAD	0,98	0,05	0,91	0,06	0,96	0,08	0,085
CAI	0,97	0,04	0,90	0,06	0,96	0,07	0,071 0,091
HCD	0,93	0,08	0,89	0,06	0,97	0,08	0,014+
HCI	0,91	0,05	0,87	0,05	0,93	0,06	0,024+
TLD	1,01	0,07	0,92	0,06	0,99	0,07	0,016+ 0,047*
TLI	1,01	0,06	0,93	0,05	1,01	0,06	0,005+ 0,038*
GBD	0,93	0,06	0,88	0,04	0,95	0,07	0,011+
GBI	0,91	0,05	0,87	0,05	0,94	0,06	0,013+

* $p < 0,05$, al comparar los T.O.C. con evolución clínica larga y los pacientes de evolución corta.

+ $p < 0,05$, al comparar los T.O.C. con evolución clínica larga y los controles.

Estas diferencias se acercaban a la significación en:

-FRI (T.O.C. larga evoluc.=0,85 (0,06); T.O.C. corta evoluc.=0,91 (0,06); $p=0,095$).

-OBI (T.O.C. larga evoluc.=0,87 (0,05); T.O.C. corta evoluc.=0,94 (0,05); p=0,069).

-CAI (T.O.C. larga evoluc.=0,90 (0,06); T.O.C. corta evoluc.=0,97 (0,04); p=0,091).

Al comparar a los pacientes con T.O.C. de larga evolución clínica con el grupo control se apreciaba un descenso de la perfusión cerebral en los pacientes con T.O.C. de larga evolución que alcanzaban diferencias estadísticamente significativas en las siguientes regiones de interés:

-HCD (T.O.C. con una larga evoluc.=0,89 (0,06); control =0,97 (0,08); p=0,014).

-HCI (T.O.C. con una larga evoluc.=0,87 (0,05); control =0,93 (0,06); p=0,024).

-GBD (T.O.C. con una larga evoluc.=0,08 (0,04); control =0,95 (0,07); p=0,011).

-GBI (T.O.C. con una larga evoluc.=0,87 (0,05); control.=0,94 (0,06); p=0,013).

Aunque las diferencias no alcanzaban significación, el grupo de los pacientes con T.O.C. con una evolución clínica de más de un año presentan una disminución de la perfusión en la mayoría de las áreas corticales y subcorticales.

La actividad de los pacientes con T.O.C. con una evolución clínica corta presentan una perfusión superior, sin significación estadística, al compararlos con el grupo control en diversas regiones cerebrales tanto corticales como subcorticales.

7.7.3.- COMPARACION DEL ESTUDIO DE LOS RESULTADOS DEL TEST DE CMI.

Estudio de la curva de ACTH tras la estimulación con CMI

En la figura 16 (ver anexo de graficos) se representa la curva de respuesta de ACTH tras la estimulación con CMI en los pacientes con T.O.C que tenían una evolución corta de la enfermedad, con los que tenían una evolución clínica larga y el grupo control.

Tabla 41.- Concentración media y desviación estandar de la ACTH en los distintos tiempos de determinación en los pacientes con T.O.C. de evolución clínica larga y corta.

TIEMPO DE LA DETERMINACIÓN	T.O.C. de EVOLUCION CORTA (n=4)		T.O.C. de EVOLUCION LARGA (n=22)	
	MEDIA	ds	MEDIA	ds
MINUTO -30	36,66	17,38	20,66	9,07
MINUTO 0	27,3	9,78	16,92	6,99
MINUTO 15	75,66	52,08	36,09	47,52
MINUTO 30	63	62,34	35,33	32,58
MINUTO 60	28,16	24,54	24,5	16,45
MINUTO 90	19,83	14,78	22,33	12,40

El análisis de la varianza demuestra la existencia de diferencias significativas ($p=0,030$) entre la curva de ACTH en los pacientes con T.O.C. de larga y corta evolución clínica. Dichas diferencias vienen motivadas por un aplanamiento de la curva de la ACTH en los pacientes con T.O.C. con una larga evolución clínica. No se objetivaron diferencias con significación estadística al comparar las medias de los distintos tiempos de determinación (Tabla 41).

Los pacientes con T.O.C. que tienen una evolución clínica de más de un año presentan una disminución de la concentración media basal al compararlos con los pacientes con T.O.C. con una evolución clínica corta ($p=0,081$) (Tabla 44).

Al comparar el incremento máximo ($p=0,340$) y el área bajo la curva ($p=0,819$) de la ACTH, de los pacientes con T.O.C. con una larga y corta evolución y del grupo control no encontramos diferencias significativas al aplicar el método estadístico (tablas 45 y 46).

Estudio de la curva de Cor tras la estimulación con CMI

En la figura 17 (ver anexo de gráficos) se representan las curvas de respuesta de Cor tras la estimulación con CMI en los pacientes con T.O.C que tenían una evolución corta, los T.O.C. con una evolución larga y el grupo control.

Tabla 42.- Concentración media y desviación estandar de Cor en los distintos tiempos de determinación en los pacientes con T.O.C. de evolución clínica larga y corta.

TIEMPO DE LA DETERMINACIÓN	T.O.C. de EVOLUCION CORTA (n=4)		T.O.C. de EVOLUCION LARGA (n=22)	
	MEDIA	ds	MEDIA	ds
MINUTO -30	265	93,50	173,09	52,97
MINUTO 0	209	85,64	152,54	54,05
MINUTO 15	239	120,18	166,63	77,48
MINUTO 30	216,75	111,69	169,59	81,97
MINUTO 60	216,5	84,04	161,38	84,37
MINUTO 90	186,5	36,46	161,66	76,28

Tras aplicar el análisis de la varianza aparecen diferencias significativas ($p=0,003$) entre la curva de los pacientes con T.O.C. con una evolución corta y los T.O.C. que presentan una evolución mayor de un año. Esta diferencia viene marcada por un aplanamiento de respuesta en la curva de Cor en los pacientes con T.O.C. que tenían una evolución clínica larga. No se objetivaron diferencias con significación estadística al comparar las medias de los distintos tiempos de determinación (Tabla 42).

Existe una diferencia significativa ($p=0,021$), siendo mayor la concentración media basal en los pacientes con T.O.C. con una evolución de la enfermedad corta (media=237 (85,69)), al compararlos con los pacientes con T.O.C. con una larga evolución de la enfermedad (media=162,81 (51,72)) (Tabla 44).

Los pacientes con T.O.C. de corta y larga evolución clínica y del grupo control no encontramos diferencias significativas en el incremento máximo ($p=0,574$) y el área bajo la curva ($p=0,614$) del Cor, tras aplicar el método estadístico (Tablas 45 y 46).

Estudio de la curva de Pri tras la estimulación con CMI

En la figura 18 (ver anexo de gráficos) se representan las curvas de respuesta de Pri tras la estimulación con CMI en los pacientes con T.O.C que tenían una evolución corta, los pacientes con T.O.C. con una evolución larga y el grupo control.

El análisis de la varianza no revela diferencias significativas ($p=0,251$) entre los pacientes con T.O.C. con una evolución corta y aquellos que presentaban una

evolución de más de un año. No se objetivaron diferencias con significación estadística al comparar las medias de los distintos tiempos de determinación (Tabla 43).

Tabla 43.- Concentración media y desviación estandar de Prl en los distintos tiempos de determinación en los pacientes con T.O.C. de evolución clínica larga y corta.

TIEMPO DE LA DETERMINACIÓN	T.O.C. de CORTA EVOLUCION (n=4)		T.O.C. de LARGA EVOLUCION (n=22)	
	MEDIA	ds	MEDIA	ds
MINUTO -30	369	102,10	323,32	457,28
MINUTO 0	332,25	123,98	298,59	315,50
MINUTO 15	473	164,51	465,05	531,87
MINUTO 30	585	226,32	398,55	605,65
MINUTO 60	655,25	567,47	302,24	181,89
MINUTO 90	418,5	149,13	305,05	214,08

La comparación de la concentración basal ($p=0,941$), el incremento máximo ($p=0,664$) y el área bajo la curva ($p=0,221$) de Prl, entre los pacientes con T.O.C. que presentaban una evolución clínica corta, los de larga evolución y el grupo control no revelan diferencias significativas (Tablas 44, 45 y 46).

Tabla 44.- Comparación de la concentración media basal de ACTH, Cor y Prl entre los pacientes con T.O.C. con una evolución clínica larga y corta y el grupo control.

	T.O.C. de CORTA EVOLUCION (n=4)		T.O.C. de LARGA EVOLUCION (n=22)		CONTROLES (n=16)		p
	MEDIA	ds	MEDIA	ds	MEDIA	ds	
MEDIA BASAL							
ACTH	31,98	12,80	18,79	7,32	20,55	10,54	0,081+
Cor	237	86,69	162,81	51,72	254,50	133,36	0,021*
Prl	350,62	109,91	310,95	320,50	291	90,01	0,941

* $p<0,05$

+ $p<0,1$

Tabla 45.- Comparación del incremento máximo de ACTH, Cor y Prl entre los-pacientes con T.O.C. con una evolución clínica larga y corta y el grupo control.

	T.O.C. de CORTA EVOLUCION (n=4)		T.O.C. de LARGA EVOLUCION (n=22)		CONTROLES (n=16)		p
	MEDIA	ds	MEDIA	ds	MEDIA	ds	
INCREMENTO MAXIMO							
ACTH	60,50	52,46	25,93	44,52	52,50	52,49	0,340
Cor	35,00	31,89	51,72	62,98	73,75	51,97	0,574
Prl	426,75	530,83	335,25	514,12	166,41	237,54	0,664

Tabla 46.- Area bajo la curva de ACTH, Cor y Prl en los pacientes con T.O.C. con una evolución clínica corta y larga.

	T.O.C. de CORTA EVOLUCION (n=4)		T.O.C. de LARGA EVOLUCION (n=22)		p
	MEDIA	ds	MEDIA	ds	
AREA BAJO LA CURVA					
ACTH	1384	2948,08	1059,85	2080,77	0.819
COR	-1783,12	5375,46	123,21	7024,95	0.614
PRL	18183,75	26712,49	5089,64	17631,11	0.221

7.8.- COMPARACION DE LAS VARIABLES PSICOPATOLOGICAS Y BIOLOGICAS ESTUDIADAS DE LOS PACIENTES CON T.O.C QUE HABIAN RECIBIDO AL MENOS UN TRATAMIENTO FARMACOLOGICO CON LOS PACIENTES QUE NUNCA RECIBIERON TRATAMIENTO PREVIAMENTE

7.8.1.- COMPARACION DE LOS RESULTADOS DE LA EVALUACION PSICOPATOLOGICA

En la tabla 47 se recogen los resultados de las diferentes escalas y cuestionarios psicopatológicos utilizados para la evaluación clínica de los pacientes con T.O.C. que habían recibido algún tratamiento y aquellos que nunca habían recibido tratamiento con anterioridad.

Al analizar los resultados de las diferentes escalas y cuestionarios utilizados para la evaluación clínica de los pacientes no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos subgrupos estudiados.

Tabla 47.- Comparación de las puntuaciones de las escalas psicopatológicas entre los pacientes con T.O.C. con y sin antecedentes de tratamientos farmacológicos previos al estudio.

	T.O.C. con TRATAMIENTO PREVIO (n=13)		T.O.C sin TRATAMIENTO PREVIO (n=16)		p
	MEDIA	ds	MEDIA	ds	
Y-BOCS	25,50	6,16	24,08	8,09	0,595
Subescala de obsesión (Y-BOCS)	13,63	3,83	12,46	3,13	0,386
Subescala de compulsión (Y-BOCS)	11,88	4,33	11,62	5,58	0,889
HDRS	13,63	8,54	13,38	6,74	0,935
MADRS	13,19	11,87	16,23	10,56	0,477
HARS	9,31	6,26	10,31	6,26	0,674
Subescala de melancolía de Bech	5,56	4,59	5,92	3,75	0,821
Escala de impulsividad de Barratt	0,13	8,44	-1,27	9,40	0,693

7.8.2.- COMPARACION DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO DE NEUROIMAGEN FUNCIONAL (SPECT).

En la tabla 48 aparecen los resultados del análisis del flujo sanguíneo cerebral de las regiones cerebrales estudiadas expresados como un cociente entre la actividad en cada una de estas regiones y la actividad en el cerebelo.

Al comparar los pacientes con T.O.C. que había recibido tratamiento farmacológico previamente con el grupo de los pacientes que nunca habían recibido tratamiento, presentaban un descenso de la perfusión, que se acercaba a la significación estadística, en las siguientes regiones cerebrales:

-TLD (T.O.C. con tratam.= 0,91 (0,07); T.O.C. sin tratam.=0,96 (0,07); p=0,146).

-TLI (T.O.C. con tratam.=0,92 (0,06); T.O.C. sin tratam.=0,97 (0,05); p=0,113).

-GBI (T.O.C. con tratam.=0,86 (0,04); T.O.C. sin tratam.=0,90 (0,04); p=0,116).

Tabla 48.- Comparación de la perfusión en las diferentes regiones cerebrales estudiadas entre los pacientes con T.O.C. con y sin antecedentes de tratamientos farmacológicos previos y con el grupo control.

	T.O.C. sin TRATAMIENTOS PREVIOS (n=13)		T.O.C. con TRATAMIENTOS PREVIOS (n=14)		CONTROLES (n=16)		p
	MEDIA	ds	MEDIA	ds	MEDIA	ds	
PFR	0,95	0,08	0,92	0,06	0,95	0,06	0,456
FRD	0,87	0,06	0,87	0,05	0,88	0,06	0,911
FRI	0,86	0,07	0,86	0,06	0,86	0,05	0,970
PAD	0,87	0,07	0,87	0,04	0,86	0,04	0,809
PAI	0,86	0,07	0,85	0,06	0,84	0,05	0,818
OBD	0,88	0,08	0,87	0,07	0,93	0,06	0,067
OBI	0,88	0,08	0,88	0,02	0,91	0,06	0,318
TED	0,88	0,07	0,91	0,06	0,90	0,06	0,503
TEI	0,86	0,05	0,87	0,07	0,86	0,06	0,768
CI	0,86	0,07	0,85	0,06	0,89	0,07	0,300
CAD	0,93	0,07	0,93	0,06	0,96	0,08	0,399
CAI	0,92	0,06	0,91	0,07	0,96	0,07	0,195
HCD	0,92	0,06	0,87	0,06	0,97	0,08	0,009*
HCI	0,89	0,06	0,87	0,05	0,93	0,06	0,031*
TLD	0,96	0,07	0,91	0,07	0,99	0,07	0,018* 0,146
TLI	0,97	0,05	0,92	0,06	1,01	0,06	0,006* 0,113
GBD	0,91	0,05	0,87	0,05	0,95	0,07	0,009* 0,192
GBI	0,90	0,04	0,86	0,04	0,94	0,06	0,004* 0,116

* p<0,05

Los pacientes con T.O.C. que habían recibido tratamiento al compararlos con el grupo control tenían una disminución de perfusión estadísticamente significativa en:

-HCD (T.O.C. con tratam.=0,87 (0,06); control.=0,97 (0,08); $p=0,009$).

-TLD (T.O.C. con tratam.=0,91 (0,07); control.=0,99 (0,07); $p=0,018$).

-HCI (T.O.C. con tratam.=0,87 (0,05); control.=0,93 (0,06); $p=0,031$).

-TLI (T.O.C. con tratam.=0,92 (0,06); control.=1,01 (0,06); $p=0,006$).

-GBD (T.O.C. con tratam.=0,87 (0,05); control.=0,95 (0,07); $p=0,009$).

-GBI (T.O.C. con tratam.=0,86 (0,04); control.=0,94 (0,06); $p=0,004$).

En general, los pacientes T.O.C. con tratamientos previos tenían una actividad disminuida en diversas regiones cerebrales, corticales y subcorticales, comparándolo con los T.O.C. que nunca recibieron tratamiento.

No encontramos diferencias con significación estadística al comparar el grupo de pacientes con T.O.C. que no habían recibido tratamiento farmacológico previamente al estudio con el grupo control.

7.8.3.- COMPARACION DEL ESTUDIO DE LOS RESULTADOS DEL TEST DE CMI.

Estudio de la curva de ACTH tras la estimulación con CMI

En la figura 19 (ver anexo de gráficos) se representan las curvas de respuesta de ACTH tras la estimulación con CMI en los pacientes con T.O.C. que habían y que no habían recibido tratamiento con anterioridad y del grupo control.

Después de aplicar el análisis de la varianza no aparecen diferencias significativas ($p=0,301$) entre la curva de los pacientes con T.O.C. que habían recibido tratamientos previamente al estudio y aquellos que nunca los habían recibido.

Tabla 49.- Concentración media y desviación estandar de la ACTH en los distintos tiempos de determinación en los pacientes con T.O.C. con y sin antecedentes de tratamientos farmacológicos previos.

TIEMPO DE LA DETERMINACIÓN	T.O.C. sin TRATAMIENTOS PREVIOS (n=10)		T.O.C. con TRATAMIENTOS PREVIOS (n=16)	
	MEDIA	ds	MEDIA	ds
MINUTO -30	24,85	14,15	21,7	9,63
MINUTO 0	18,28	9,11	18,81	7,68
MINUTO 15	41,11	37,53	43,45	59,59
MINUTO 30	36,83	37,82	42,29	39,50
MINUTO 60	21,82	16,70	28,01	17,91
MINUTO 90	20,47	11,06	23,35	14,09

Tampoco se objetivaron diferencias con significación estadística al comparar las medias de los distintos tiempos de determinación (Tabla 49).

La concentración basal ($p=0,956$), el incremento máximo ($p=0,649$) y el área bajo la curva ($p=0,518$) del ACTH, de los pacientes con T.O.C. que habían recibido tratamientos previamente al estudio y aquellos que nunca los habían recibido y del grupo control no presentan diferencias significativas al aplicar el método estadístico (tablas 52, 53 y 54).

Estudio de la curva de Cor tras la estimulación con CMI

En la figura 20 (ver anexo de gráficos) se representan las curvas de respuesta de Cor

tras la estimulación con CMI en los pacientes con T.O.C. que habían y que no habían recibido tratamiento con anterioridad y del grupo control.

Después de aplicar el análisis de la varianza no aparecen diferencias significativas ($p=0,101$) entre la curva de los pacientes con T.O.C. que habían recibido tratamientos farmacológicos previos al estudio y aquellos que nunca los habían recibido.

Tabla 50.- Concentración media y desviación estandar de Cor en los distintos tiempos de determinación en los pacientes con T.O.C. con y sin antecedentes de tratamientos farmacológicos previos.

TIEMPO DE LA DETERMINACIÓN	T.O.C. sin TRATAMIENTOS PREVIOS (n=10)		T.O.C. con TRATAMIENTOS PREVIOS (n=16)	
	MEDIA	ds	MEDIA	ds
MINUTO -30	203,9	97,40	176,81	39,88
MINUTO 0	169	77,82	156,37	50,77
MINUTO 15	196,5	96,58	166,06	80,60
MINUTO 30	197	91,07	164,25	83,59
MINUTO 60	183,5	82,45	161,33	88,49
MINUTO 90	166,5	56,81	165,06	81,67

Tampoco se objetivaron diferencias con significación estadística al comparar las medias de los distintos tiempos de determinación (Tabla 50).

Al comparar la concentración media basal ($p=0,075$), el incremento máximo ($p=0,645$) y el área bajo la curva ($p=0,880$) del Cor, de los pacientes con T.O.C. que habían recibido tratamientos previamente al estudio y aquellos que nunca los habían recibido y del grupo control no encontramos diferencias significativas al aplicar el método estadístico. Aunque la concentración media basal se acercaba a la significación (Tablas 52, 53 y 54).

Estudio de la curva de Prl tras la estimulación con CMI

En la figura 21 (ver anexo de gráficos) se representan las curvas de respuesta de Prl tras la estimulación con CMI en los pacientes con T.O.C. que habían y que no habían recibido tratamiento con anterioridad y del grupo control.

Después de aplicar el análisis de la varianza no aparecen diferencias significativas ($p=0,354$) entre la curva de los pacientes con T.O.C. que habían recibido tratamientos previamente al estudio y aquellos que nunca los habían recibido.

Tabla 51.- Concentración media y desviación estandar de Prl en los distintos tiempos de determinación en los pacientes con T.O.C. con y sin antecedentes de tratamientos farmacológicos previos.

TIEMPO DE LA DETERMINACIÓN	T.O.C. sin TRATAMIENTOS PREVIOS (n=10)		T.O.C. con TRATAMIENTOS PREVIOS (n=16)	
	MEDIA	ds	MEDIA	ds
MINUTO -30	275	109,29	364,94	533,69
MINUTO 0	258,9	106,87	331,81	356,59
MINUTO 15	331,9	193,22	550,25	599,59
MINUTO 30	363,1	245,54	467,31	700,71
MINUTO 60	389,5	407,47	338,2	195,74
MINUTO 90	295,5	143,78	341,67	243,15

No se objetivaron diferencias con significación estadística al comparar las medias de los distintos tiempos (Tabla 51).

Al comparar la concentración basal ($p=0,741$), el incremento máximo ($p=0,327$) y el área bajo la curva ($p=0,911$) de la Prl, de los pacientes con T.O.C. que habían recibido tratamientos previamente al estudio y aquellos que nunca los habían recibido y del

grupo control no encontramos diferencias significativas al aplicar el método estadístico (tablas 52, 53 y 54).

Tabla 52.- Comparación de la concentración media basal de ACTH, Cor y Prl entre los pacientes con T.O.C. con y sin antecedentes de tratamientos farmacológicos previos y con el grupo control.

	T.O.C. sin TRATAMIENTOS PREVIOS (n=10)		T.O.C. con TRATAMIENTOS PREVIOS (n=16)		CONTROLES (n=7)		p
	MEDIA	ds	MEDIA	ds	MEDIA	ds	
MEDIA BASAL							
ACTH	21,57	11,07	20,25	8,03	20,55	10,54	0,956
Cor	186,45	86,39	166,59	43,01	254,50	133,36	0,075
Prl	266,95	105,94	348,37	370,30	291	90,01	0,741

Tabla 53.- Comparación del incremento máximo de ACTH, Cor y Prl entre los pacientes con T.O.C. con y sin antecedentes de tratamientos farmacológicos previos y con el grupo control.

	T.O.C. sin TRATAMIENTOS PREVIOS (n=10)		T.O.C. con TRATAMIENTOS PREVIOS (n=16)		CONTROLES (n=7)		p
	MEDIA	ds	MEDIA	ds	MEDIA	ds	
INCREMENTO MAXIMO							
ACTH	29,66	35,66	32,95	55,81	52,50	52,49	0,649
Cor	52,10	52,60	47,31	64,42	73,75	51,97	0,645
Prl	203,35	368,33	440,56	569,04	166,41	237,54	0,327

Tabla 54.- Comparación del área bajo la curva de ACTH, Cor y Prl entre los pacientes con T.O.C. con y sin antecedentes de tratamientos farmacológicos previos.

	T.O.C. sin TRATAMIENTOS PREVIOS (n=10)		T.O.C. con TRATAMIENTOS PREVIOS (n=16)		p
	MEDIA	ds	MEDIA	ds	
AREA BAJO LA CURVA					
ACTH	774,08	1789,84	1453,66	2513,79	0,518
Cor	75,75	7204,18	-353,50	6642,34	0,880
Prl	7729,50	18305,76	6821,50	20551,38	0,911

7.9.- COMPARACION DE LAS VARIABLES PSICOPATOLOGICAS Y BIOLOGICAS ESTUDIADAS ENTRE LOS PACIENTES CON T.O.C. QUE PRESENTABAN UNA CORTA EVOLUCION Y NO HABIAN RECIBIDO TRATAMIENTO PREVIO ALGUNO, LOS PACIENTES QUE PRESENTABAN UNA EVOLUCION CLINICA LARGA SIN TRATAMIENTOS FARMACOLOGICOS PREVIOS Y AQUELLOS PACIENTES CON UNA EVOLUCION CLINICA LARGA QUE ADEMAS HABIAN RECIBIDO TRATAMIENTO FARMACOLOGICO CON ANTERIORIDAD.

Una vez analizadas de forma independiente las variables evolución y tratamiento previo, estudiamos ambas variables conjuntamente con la intención de valorar si son variables independientes o por el contrario alguna de ellas se muestra como una variable dependiente de la otra.

7.9.1.- COMPARACION DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO DE NEUROIMAGEN FUNCIONAL (SPECT).

En la tabla 55 aparecen los resultados del análisis del flujo sanguíneo cerebral de las regiones cerebrales estudiadas expresados como un cociente entre la actividad en cada una de estas regiones y la actividad en el cerebelo.

Al analizar los resultados observamos que existe una disminución de perfusión cercana a la significación estadística en los pacientes con una evolución clínica larga que además habían recibido tratamiento farmacológico previo al compararlos con los pacientes con T.O.C. de una corta evolución clínica y que además nunca habían recibido medicación en las siguientes regiones de interés:

-TLD (T.O.C. corta evoluc. Sin tratamiento=1 (0,07); T.O.C. larga evoluc. Con tratamiento=0,91 (0,07); $p=0,076$).

-TLI (T.O.C. corta evoluc. Sin tratamiento=1,01 (0,05); T.O.C. larga evoluc. Con tratamiento=0,92 (0,06); $p=0,052$).

-GBD (T.O.C. corta evoluc. Sin tratamiento=0,93 (0,06); T.O.C. larga evoluc. Con tratamiento=0,87 (0,05); $p=0,082$).

Tabla 55.- Comparación de la perfusión en las diferentes regiones cerebrales estudiadas en los pacientes con T.O.C. con evolución corta sin tratamientos previos, con una evolución larga sin tratamiento previos y con evolución larga y tratamientos previos y en el grupo control.

	T.O.C. con Evolución Corta sin Tratamiento (n=5)		T.O.C. con Evolución Larga sin Tratamiento (n=8)		T.O.C. con Evolución Larga con Tratamiento (n=14)		CONTROLES (n=16)		p
	MEDIA	ds	MEDIA	ds	MEDIA	ds	MEDIA	ds	
PFR	0,98	0,03	0,93	0,10	0,92	0,06	0,95	0,06	0,315
FRD	0,90	0,04	0,85	0,04	0,87	0,05	0,88	0,06	0,394
FRI	0,91	0,06	0,84	0,06	0,86	0,06	0,86	0,05	0,171
PAD	0,89	0,09	0,85	0,06	0,87	0,04	0,86	0,04	0,682
PAI	0,88	0,06	0,85	0,07	0,85	0,06	0,84	0,05	0,601
OBD	0,94	0,07	0,84	0,07	0,87	0,07	0,93	0,06	0,073
OBI	0,94	0,05	0,85	0,09	0,88	0,02	0,91	0,06	0,067
TED	0,90	0,06	0,86	0,08	0,91	0,06	0,9	0,06	0,406
TEI	0,88	0,04	0,85	0,06	0,87	0,07	0,86	0,06	0,709
CI	0,91	0,06	0,84	0,06	0,85	0,06	0,89	0,07	0,175
CAD	0,98	0,05	0,90	0,06	0,93	0,06	0,96	0,08	0,102
CAI	0,97	0,04	0,89	0,05	0,91	0,07	0,96	0,07	0,138
HCD	0,93	0,08	0,91	0,03	0,87	0,06	0,97	0,08	0,222
HCI	0,91	0,06	0,88	0,06	0,87	0,05	0,93	0,06	0,378
TLD	1	0,07	0,94	0,06	0,91	0,07	0,99	0,07	0,076*
TLI	1,01	0,05	0,95	0,05	0,92	0,06	1,01	0,06	0,052*
GBD	0,93	0,06	0,90	0,03	0,87	0,05	0,95	0,07	0,082*
GBI	0,91	0,05	0,90	0,04	0,86	0,05	0,94	0,06	0,124

* ambas variables influyen

Al analizar los resultados de una forma global observamos que los pacientes con una evolución clínica larga que habían recibido tratamientos farmacológicos previamente

presentan un descenso de la perfusión en regiones subcorticales (tálamo y ganglios de la base) y un aumento de la misma en regiones corticales (frontal, parietal, temporal y cíngulo anterior), al compararlos con pacientes que también tienen una larga evolución clínica pero que nunca habían recibido tratamiento farmacológico.

7.9.2.- COMPARACION DEL ESTUDIO DE LOS RESULTADOS DEL TEST DE CMI.

Estudio de la curva de ACTH tras la estimulación con CMI

En la figura 21 (ver anexo de gráficos) se representan las curvas de respuesta de ACTH tras la estimulación con CMI en los pacientes con T.O.C. con corta evolución sin tratamiento, larga evolución sin tratamiento y larga evolución con tratamiento.

Tabla 56.- Concentración media y desviación estandar de la ACTH en los distintos tiempos de determinación en los pacientes con T.O.C. con evolución corta sin antecedentes de tratamientos farmacológicos previos, con evolución larga sin antecedentes de tratamientos farmacológicos previos y con una evolución clínica larga y antecedentes de tratamientos farmacológicos previos .

TIEMPO DE DETERMINACIÓN	T.O.C. con Evolución Corta sin Tratamiento (n=4)		T.O.C. con Evolución Larga sin Tratamiento (n=6)		T.O.C. con Evolución Larga con Tratamiento (n=16)	
	MEDIA	ds	MEDIA	ds	MEDIA	ds
MINUTO -30	36,66	17,38	18,95	8,61	21,7	9,63
MINUTO 0	27,3	9,78	13,78	4,65	18,81	7,68
MINUTO 15	75,66	52,08	23,83	9,74	43,45	59,59
MINUTO 30	63	62,34	23,75	10,88	42,29	39,50
MINUTO 60	28,16	24,54	18,65	13	28,01	17,91
MINUTO 90	19,83	14,78	20,8	10,39	23,35	14,09

Tras el análisis de la varianza aparecen diferencias significativas entre las curvas estudiadas que viene determinado de forma independiente por las variables evolución y tratamiento, con una significación de $p=0,006$ para la variable evolución y de $p=0,090$ para la variable tratamiento. No se objetivaron diferencias con significación estadística al comparar las medias de los distintos tiempos de determinación (Tabla 56).

Estudio de la curva de Cor tras la estimulación con CMI

En la figura 23 (ver anexo de gráficos) se representan las curvas de respuesta de Cor tras la estimulación con CMI en los pacientes con T.O.C. con corta evolución sin tratamiento, larga evolución sin tratamiento y larga evolución con tratamiento.

Las diferencias significativas entre las curvas de Cor que aparecen tras el análisis de la varianza en los tres grupos de pacientes estudiados, que viene determinado por la variable evolución con una significación de $p=0,003$. No se objetivaron diferencias con significación estadística al comparar las medias de los distintos tiempos (Tabla 57).

Tabla 57.- Concentración media y desviación estandar de la Cor en los distintos tiempos de determinación en los pacientes con T.O.C. con evolución corta sin antecedentes de tratamientos farmacológicos previos, con evolución larga sin antecedentes de tratamientos farmacológicos previos y con una evolución clínica larga y antecedentes de tratamientos farmacológicos previos.

TIEMPO DE DETERMINACIÓN	T.O.C. con Evolución Corta sin Tratamiento (n=4)		T.O.C. con Evolución Larga sin Tratamiento (n=6)		T.O.C. con Evolución Larga con Tratamiento (n=16)	
	MEDIA	ds	MEDIA	ds	MEDIA	ds
MINUTO -30	265	93,50	163,16	82,78	176,81	39,88
MINUTO 0	209	85,64	142,33	66,08	156,37	50,77
MINUTO 15	239	120,18	168,16	75,61	166,06	80,60
MINUTO 30	216,75	111,69	183,83	83,21	164,25	83,59
MINUTO 60	216,5	84,04	161,5	80,91	161,33	88,49
MINUTO 90	186,5	36,45	153,16	66,92	165,06	81,67

Estudio de la curva de Prl tras la estimulación con CMI

En la figura 24 (ver anexo de gráficos) se representan las curvas de respuesta de Prl tras la estimulación con CMI en los pacientes con T.O.C. con corta evolución sin tratamiento, larga evolución sin tratamiento y larga evolución con tratamiento.

Tabla 58.- Concentración media y desviación estandar de la Prl en los distintos tiempos de determinación en los pacientes con T.O.C. con evolución corta sin antecedentes de tratamientos farmacológicos previos, con evolución larga sin antecedentes de tratamientos farmacológicos previos y con una evolución clínica larga y antecedentes de tratamientos farmacológicos previos .

TIEMPO DE DETERMINACION	T.O.C. con Evolución Corta sin Tratamiento (n=4)		T.O.C. con Evolución Larga sin Tratamiento (n=6)		T.O.C. con Evolución Larga con Tratamiento (n=16)	
	MEDIA	ds	MEDIA	ds	MEDIA	ds
MINUTO -30	369	102,10	212,33	58,84	364,94	533,69
MINUTO 0	332,25	123,98	210	64,51	331,81	365,59
MINUTO 15	473	164,51	237,83	156,25	550,25	599,59
MINUTO 30	585	226,32	215,17	110,15	467,31	700,71
MINUTO 60	655,25	564,47	212,33	107,17	338,2	195,74
MINUTO 90	418,5	149,13	213,5	60,79	341,67	243,15

Las diferencias que aparecen al analizar las curvas de Prl vienen determinadas de forma independiente por las variables evolución y tratamiento, con unas significaciones de $p=0,015$ y $p=0,019$ respectivamente. No se objetivaron diferencias con significación estadística al comparar las medias de los distintos tiempos de determinación (Tabla 58).

7.10.- CORRELACIONES ENTRE LAS ESCALAS CLINICAS Y LOS RESULTADOS DE NEUROIMAGEN FUNCIONAL

Al correlacionar los resultados de las diferentes escalas clínicas, Escala de Obsesión-compulsión de Yale-Brown (Y-BOCS) (subescala de obsesión y subescala de compulsión), Escala de impulsividad de Barratt, Escala de depresión de Hamilton, Escala de melancolía de Bech, Escala de depresión de Montgomery-Asberg y Escala de ansiedad de Hamilton, con la actividad registrada en las diferentes regiones de interés estudiadas hemos encontrado los siguientes resultados:

Escala de Y-BOCS:

Correlaciones negativas estadísticamente significativas entre la Y-BOCS global y las siguientes regiones:

- 1- Región PRF ($r=-0,387$)
- 2- Región FRI ($r=-0,435$)
- 3- Región PAI ($r=-0,488$)
- 4- Región PAD ($r=-0,392$)
- 5- Región CI ($r=-0,394$)
- 6- Región OBI ($r=-0,492$)
- 7- Región OBD ($r=-0,393$)

La subescala de obsesión se correlaciona negativamente de forma estadísticamente significativa con las siguientes regiones de interés:

1- Región PFR ($r=-0,447$).

2- Región FRI ($r=-0,453$).

3- Región PAI ($r=-0,514$).

4- Región CI ($r=-0,435$).

5- Región OBI ($r=-0,416$).

La subescala de compulsión se correlacionaba de forma negativa con significación estadística con dos regiones de interés:

1- Región OBI ($r=-0,415$).

2- Región OBD ($r=-0,378$).

No encontramos correlaciones positivas de la Y-BOCS (tanto en su valoración global como de las subescalas) con ninguna de las regiones de interés estudiadas.

Al hacer el estudio de correlación agrupando todas las regiones corticales y todas las subcorticales y estudiar sus correlaciones con la Y-BOCS encontramos los siguientes resultados:

- 1- Existe correlaciones negativas entre la captación cortical y la Y-BOCS global ($r=-0,479$), la subescala de obsesión ($r=-0,450$) y la subescala de compulsión ($r=-0,371$).
- 2- No existen correlaciones estadísticamente significativas entre la captación subcortical y la Y-BOCS (valoración global), subescala de obsesión y subescala de compulsión).
- 3- Aunque no es significativa, existe una correlación positiva entre la captación subcortical y la subescala de compulsión ($r=0,125$).

Escala de depresión de Hamilton:

Esta escala se correlaciona de manera positiva con la actividad en el HCD ($r=0,483$).

También se correlaciona negativamente con el PAI ($r=-0,444$).

No hemos encontrado otras correlaciones con significación estadística entre esta escala y las regiones de interés estudiadas.

Escala de depresión de Montgomery-Asberg:

Solo hemos encontrado una correlación positiva con significación estadística entre HCD y esta escala ($r=0,6$).

Subescala de melancolía de Bech:

Correlaciona de forma positiva con HCD ($r=0,417$) y con GBI ($r=0,433$).

También se correlaciona negativamente con PAI ($r=-0,430$).

Escala de ansiedad de Hamilton:

Hemos encontrado correlaciones negativas con PAI ($r=-0,474$) y con OBI ($r=-0,439$).

Esta escala se correlaciona de manera positiva con significación estadística con GBI ($r=0,426$).

Cuestionario de impulsividad de Barratt:

No aparecen correlaciones con significación estadística para ninguna de las regiones estudiadas.

7.11.- CORRELACIONES ENTRE LAS ESCALAS CLÍNICAS Y LOS RESULTADOS DEL TEST DE CMI

Al correlacionar los resultados de las diferentes escalas clínicas, Escala de Obsesión-compulsión de Yale-Brown (Y-BOCS) (subescala de obsesión y subescala de compulsión), Escala de impulsividad de Barratt, Escala de depresión de Hamilton, Escala de melancolía de Bech, Escala de depresión de Montgomery-Asberg y Escala de ansiedad de Hamilton, con los resultados hormonales obtenidos tras la estimulación con CMI hemos encontrado los siguientes resultados:

Escala de Y-BOCS (puntuación global):

Hemos encontrado correlaciones negativas con significación estadística entre la valoración global de esta escala con las siguientes hormonas y en los siguientes tiempos:

- 1- ACTH en el minuto 15 ($r=-0,444$).
- 2- Con el incremento máximo de ACTH ($r=-0,451$).
- 3- Área bajo la curva de ACTH ($r=-0,453$).

Al estudiar las correlaciones de la subescala de obsesión aparecen las siguientes correlaciones negativas:

- 1- ACTH en el minuto 0 ($r=-0,582$).
 minuto 15 ($r=-0,575$).
 minuto 30 ($r=-0,548$).
 minuto 60 ($r=-0,533$).
- 2- Cor en el minuto 0 ($r=-0,491$).
 minuto 15 ($r=-0,464$).
 minuto 30 ($r=-0,406$).
 minuto 60 ($r=-0,535$).
 minuto 90 ($r=-0,487$).

3- Con el incremento máximo de la ACTH ($r = -0,546$).

4- Area bajo la curva de la ACTH ($r = -0,522$).

Escala de depresión de Hamilton:

Existen correlaciones negativas con significación estadística para el ACTH en los minutos 30' ($r = -0,550$) y 60' ($r = -0,491$).

Escala de ansiedad de Hamilton:

Aparece una correlación negativa para el ACTH en el minuto 30' ($r = -0,496$).

Escala de depresión de Montgomery-Asberg:

Hemos encontrado correlaciones negativas con significación estadística en las determinaciones de ACTH en los minutos 0' ($r = -0,562$), 30' ($r = -0,545$) y 60' ($r = -0,526$).

Subescala de melancolía de Bech:

Existen correlaciones negativas con significación estadística en las determinaciones de la concentración de ACTH de los minutos 30' ($r = -0,499$) y 60' ($r = -0,526$).

También existe una correlación negativa con la concentración de Cor en el minuto 90' ($r=-0,419$).

Cuestionario de impulsividad de Barratt:

No hallamos correlaciones significativas para ninguna hormona.

7.12.- CORRELACIONES ENTRE DISTINTAS REGIONES CEREBRALES DE INTERÉS Y LOS RESULTADOS DEL TEST DE CMI.

Con la intención de poder estudiar la correlación existente entre el flujo sanguíneo cerebral de las regiones implicadas en la secreción de una determinada hormona con el incremento máximo, la concentración basal media y el área bajo la curva de dicha hormona tras estimulación con CMI.

Hemos seleccionado algunas regiones cerebrales de interés (GBI, GBD, TLI, TLD, HCD, HCI, TED y TEI) con trascendencia en la fisiología de las vías neuroendocrinas de ACTH, Cor y Prl, y las hemos correlacionado con los resultados de dichas hormonas que habíamos obtenido tras una estimulación con una sonda serotoninérgica como es la CMI.

Hemos correlacionado regiones que pueden estar implicadas en la liberación de Prl, los ganglios de la base y el tálamo, con el incremento máximo, la concentración basal media y el área bajo la curva de dicha hormona, obteniendo los siguientes resultados:

-Existe una correlación negativa entre el incremento máximo de Prl y la actividad en el GBI ($r=-0,482$). Esta correlación es independiente de que la muestra sea de pacientes o de controles.

-Existe una correlación negativa entre el incremento máximo de Prl y la actividad en el GBD. ($r=-0,526$). Esta correlación es independiente de que la muestra sea de pacientes o de controles.

-Existe una correlación negativa entre el incremento máximo de Prl y la actividad en el TLD ($r=-0,496$). Que viene marcada por la variable tipo.

Para el estudio del Cor y el ACTH he correlacionado la actividad (FSC) en lóbulo temporal e hipocampo, con el incremento máximo, la concentración basal media y el área bajo la curva de dichas hormonas. Hemos encontrando que existe una correlación ($r=0,417$) entre el HCI y el incremento máximo de Cor.

ABRIR CAPÍTULO 8

